

MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA

Hungarian Veterinary Journal
Vol. 142. No. 6. - Budapest, June 2020.
Established by Prof. B. Nádaskay, 1878

A SARS-CoV-2 virionjának transzmissziós elektron-
mikroszkópos képe (National Institute of Health)

VIROLÓGIA

A háziállatok főbb coronavírusai,
és a SARS-CoV-2 elleni vakcinás és
gyógyszeres védekezés lehetőségei

BAROMFI

Baromfiállományok *Mycoplasma
gallisepticum* okozta fertőzései

KISÁLLAT

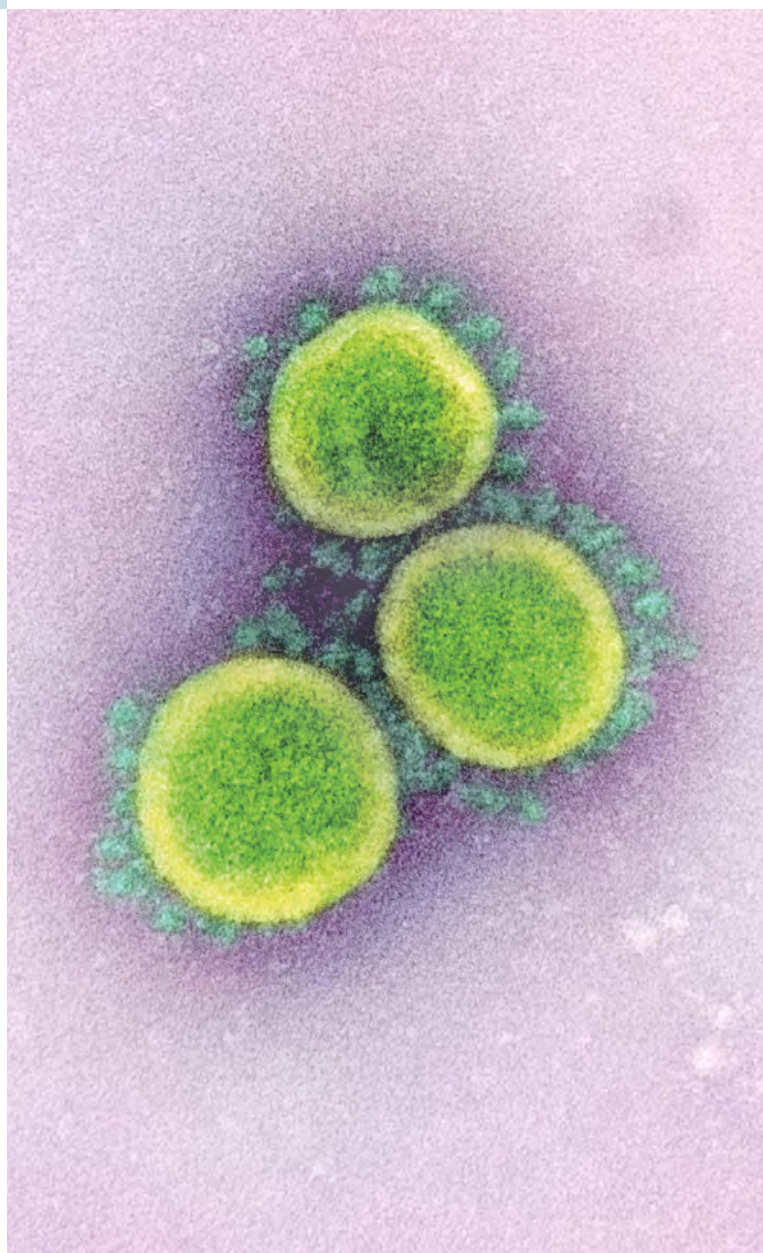
Macskák idiopatikus húgyhólyag-
gyulladásának neurohumorális
és biokémiai háttere

VADON ÉLŐ ÁLLAT

Kárcsökkentési lehetőségek az afrikai
sertéspestis elleni védekezésben

IN MEMORIAM

Dr. Szigeti Gábor (1944–2020)





Szívféreg



Mikroflóriák



Bolha



Dirofilaria repens



Bolhalarva



Tetu



Capillaria boehmi



Orsóféreg



Kampóféreg



Capillaria aerophila



Ostorféreg



Spirocerca lupi



Thelazia callipaeda



Tüdőféreg



Crenosoma



Aelurostrongylus abstrusus



Fülruh



Fajruh



Demodex



Advocate®

Advocate® – Széleskörű védekezés külső és belső élősködők ellen kényelmesen alkalmazható spot on formájában



Használd a gyógyszer felőlesen

Advocate® 40 mg+10 mg rácspegetető oldat mini kutyáknak 0.4 ml/pipetta. Advocate® 100 mg+25 mg rácspegetető oldat kistestű kutyáknak 1.0 ml/pipetta. Advocate® 250 mg+62.5 mg rácspegetető oldat közepes testű kutyáknak 2.5 ml/pipetta. Advocate® 400 mg+100 mg rácspegetető oldat nagytestű kutyáknak 4.0 ml/pipetta. **Hatóanyagok:** 100 mg/ml imidakloprid és 25 mg/ml moxidektin.

Javallatok: Külső és belső parazitákkal fertőzött, illetve fertőzés kockázatának kitett kutyák részére. Bolhásság kezelésére és megelőzésére. Szőrtüveltség, fülrühösség, sarcoptes-rühösség, demodikózis, *Eucelcus boehmi*, *Thelazia callipaeda*, a gyomor-bélcsatorna fonálférgessége, *Angiostrongylus vasorum* és *Crenosoma vulpis* fertőzöttség kezelésére. Szívférgesség, angiostrongylosis és spirocerkózis megelőzésére. Cirkuláló mikroflóriák elleni kezelésre és számuk csökkentésére. Bőr dirofilarikózis kezelésére és megelőzésére. Használható a bolhaallergiás dermatitisz (FAD) kezelési stratégiájának részeként. **Ellenjavallatok:** Nem alkalmazható 7 hetesenél fiatalabb kutyakölyköknél.

Nem alkalmazza a 4-es osztályba sorolt szívféreg kockázat esetén, mert erre a csoportra a termék biztonságos használata nem igazolt. Nem alkalmazható kanárik kezelésére. **Adagolás:** Külöleges alkalmazásra. A kutya testtömegének megfelelő Advocate® készítményt kell alkalmazni. A kezelés gyakoriságát az egyedi állatorvosi diagnózis és a helyi epidemiológiai helyzet határozza meg.

Alkalmazás előtt, illetve további információért olvassd el a használati utasítást. Tk.sz.: Advocate® 40 mg+10 mg rácspegetető oldat mini kutyáknak: EU/2/03/039/005-012. Advocate® 100 mg+25 mg rácspegetető oldat kistestű kutyáknak: EU/2/03/039/015-018. Advocate® 250 mg+62.5 mg rácspegetető oldat közepes testű kutyáknak: EU/2/03/039/023-030. Advocate® 400 mg+100 mg rácspegetető oldat nagytestű kutyáknak: EU/2/03/039/039-054.

Advocate® 40 mg+4 mg rácspegetető oldat kistestű macskáknak és görényeknek 0.4 ml/pipetta. Advocate® 80 mg+8 mg rácspegetető oldat nagytestű macskáknak 0.8 ml/pipetta. **Hatóanyagok:** 100 mg/ml imidakloprid és 10 mg/ml moxidektin.

Javallatok: Külső és belső parazitákkal fertőzött, illetve fertőzés kockázatának kitett macskák és görények részére. Bolhásság kezelésére és megelőzésére, szívférgesség megelőzésére macskáknak és görényeknek esetében. Macskáknál továbbá fülrühösség, fejrühösség, *Eucelcus aerophilus* által okozott tüdőférgesség, *Aelurostrongylus abstrusus* okozta tüdőférgesség kezelésére és megelőzésére, *Thelazia callipaeda* okozta szemférgesség kezelésére, a gyomor-bélcsatorna fonálférgessége kezelésére. Használható a bolhaallergiás dermatitisz (FAD) kezelési stratégiájának részeként. **Ellenjavallatok:** Nem alkalmazható 9 hetesenél fiatalabb macskakölyköknél. Görények kezelése esetén: ne használjuk az Advocate® nagytestű macskáknak (0.8 ml) vagy az Advocate® kutyáknak (bármely méret) készítményeket! Nem alkalmazható kanárik kezelésére. **Adagolás:** Külöleges alkalmazásra. A macska testtömegének megfelelő Advocate® készítményt kell alkalmazni. Görények kezelésére csak a megfelelő Advocate® készítményt alkalmazható. A kezelés gyakoriságát az egyedi állatorvosi diagnózis és a helyi epidemiológiai helyzet határozza meg. **Kérjen állatorvosától vagy gyógyszerésztől további felvilágosítást! Alkalmazás előtt, illetve további információért olvassa el a használati utasítást. Tk.sz.:** Advocate® 40 mg+4 mg rácspegetető oldat kistestű macskáknak és görényeknek: EU/2/03/039/001. Advocate® 80 mg+8 mg rácspegetető oldat nagytestű macskáknak: EU/2/03/039/003

Bayer Hungária Kft.
1123 Budapest, Alkotás u. 50. Tel: +36 80 201 399, e-mail: allatgyogyszer@bayer.com



VIROLÓGIA / VIROLOGY

- 323.** Balka Gy., Bálint Á., Cságola A., Farsang A., Jerzsele Á., Kiss I., Zádori Z.: A háziállatok főbb coronavírussai, és a SARS-CoV-2 elleni vakcinás és gyógyszeres védekezés lehetőségei

Irodalmi áttekintés

Gy. Balka, Á. Bálint, A. Cságola, A. Farsang, Á. Jerzsele, I. Kiss, Z. Zádori: Vaccine developments and pharmacological treatment options against SARS-CoV-2 infection and the control of coronaviruses in domestic animals
Literature review

BAROMFI / POULTRY

- 349.** Bekő K., Gyuranecz M.: Baromfiállományok *Mycoplasma gallisepticum* okozta fertőzése

K. Bekő, M. Gyuranecz: *Mycoplasma gallisepticum* infections in poultry

KISÁLLAT / SMALL ANIMALS

- 367.** Hatala P., Lajos A., Orbán K., Mátis G., Neogrády Zs.: Macskák idiopátiás húgyhólyag-gyulladásának neurohumorális és biokémiai háttere

Irodalmi összefoglaló

P. Hatala, A. Lajos, K. Orbán, G. Mátis, Zs. Neogrády: Neurohumoral and biochemical background of feline idiopathic cystitis
Literature review

VADON ÉLŐ ÁLLAT / WILD ANIMALS

- 377.** Battay M., Lehotzky P., Gyurcsó A., Bleier N., Csirke L., Illés B. Cs., Ózsvári L.: Kárcsökkentési lehetőségek az afrikai sertéspestis elleni védekezésben

M. Battay, P. Lehotzky, A. Gyurcsó, N. Bleier, L. Csirke, B. Cs. Illés, L. Ózsvári: Possibilities to reduce losses in the control of African swine fever

IN MEMORIAM

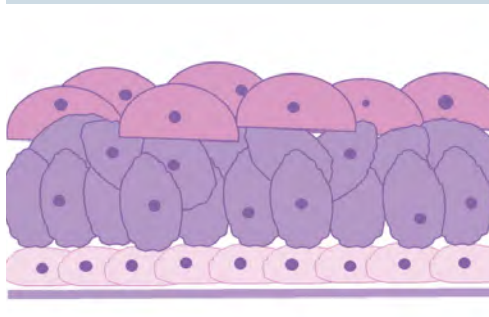
- 365.** Dr. Szigeti Gábor (1944–2020)



327. A FIP exsudatív formája



354. *M. gallisepticum* okozta orrmelléküreg-gyulladás



369. A húgyhólyaghám felépítése



382. ASP vaddisznógyűjtő konténer

A folyóiratot indexeli és referálja/The journal is indexed and abstracted by: CAB Abstracts (CABI), Science Citation Index Expanded, Zoological Record, BIOSIS previews (Thomson Reuters), Scopus (Elsevier).

Tartalom/Contents: Current Contents – Agriculture, Biology & Environmental Sciences (Thomson Reuters)

Ingyenes mutatószám kérhető a főszerkesztőtől/Free sample copies are available from the editor-in-chief: H-1078 Budapest, István utca 2. Hungary

Megrendelhető a fenti címen a szerkesztőségtől/ Subscription orders to the Editorial Office (address above)

*** Internet address

(English contents pages, subscription price, etc.)
<http://www.univet.hu/mal>



Három rektor

1959 és 1990 között rektorként vagy rektorhelyettesként fontos szerepet játszott az Állatorvostudományi Egyetem életében, fejlődésében KOVÁCS FERENC, VÁRNAGY LÁSZLÓ és B. KOVÁCS ANDRÁS, akit a klubban egymás mellett látunk. 1975-ben e lap hasábjain közös cikkben foglalták össze az előző három évtized eredményeit.

A háború után alapvető feladat volt az állatorvos-létszám emelése „a nagyüzemi állategészségügyi igényeknek megfelelő ütemben”. Az 500 hallgató mellett is kevés volt a végzettek száma: egy újdiplomásra 1974-ben 3,1 álláshely jutott. A nagyüzemi állattartás több kutatási, diagnosztikai, szaktanácsadói és gyógyítómunkát is adott. A „színvonal állandó emelése, az oktatási anyag folyamatos korszerűsítése, az önálló tanulásra, alkotó munkára, az ismereteknek aktív munkával történő elsajátítására való serkentés állandóan az egyetemi törekvések fókuszában állt”.

Jelentős fejlesztések valósultak meg: felépült a négy tanügyi épület (1974), az aula és a tornaterem. Az új, 340 férőhelyes kollégiumban már akkoriban 50-60 külföldi hallgató is lakott. A régi épületek felújítása és a műszerezettség javítása is fontos program volt. Ennek keretében jött létre az Elektronmikroszkóp és a Röntgen Laboratórium, és elkészült az új nyomda is, amelyben – többek között – az évkönyveket nyomtatták.

A képzési programban hangsúlyosan jelent meg a komplex élelmiszergazdasági szemlélet, és az állategészségügy gazdasági vetülete. Bővült a fakultatív tantárgyak köre, hogy a szakma sokrétű új igényeinek jobban meg tudjanak felelni. A bővülő külföldi munkavállalási lehetőségek és nemzetközi kapcsolatok az idegennyelv-oktatás szerepét növelték. A közéleti, társadalmi szerepvállalásra a hallgatókat – többek között – az egyetemi testületek munkájába történő bevonással, az önkormányzatiság erősítésével készítették fel.

1950-től (1974 óta önálló osztály feladatként) szervezték a továbbképzéseket és a szakállatorvos-képzést. Emellett folyamatos volt a kutatás, és már az 1970-es évek elején a hallgatók 10-15%-a vett részt a Tudományos Diákköri munkában. Erre az időszakra tehető a nemzetközi kapcsolatok erősödése, különösen a bécsi és a hannoveri főiskolákkal.

Június 1-én emlékezzünk a képen középen ülő VÁRNAGY LÁSZLÓra, aki most lenne száz esztendő, s aki – mint egyik utóda, VISNYEI LÁSZLÓ mondta – „megbecsültségét és tiszteletét nem állami státusával vagy társadalmi funkcióival vívta ki, hanem emberi magatartásával, széles és mély klasszikus humán műveltségével, személyiségének gazdagságával...”.

Orbán Éva

FŐSZERKESZTŐ / EDITOR-IN-CHIEF

Dr. BALKÁ Gyula

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG / EDITORIAL BOARD

Dr. Abonyi Tamás
 Dr. Balka Gyula (elnök), Dr. Bándy Pál
 Dr. Bíró Ferenc, Dr. Bodó Gábor
 Dr. Búza László, Dr. Dunay Miklós Pál
 Dr. Farkas Róbert, Dr. Fekete Sándor György
 Dr. Fodor László, Dr. Gál János
 Dr. Gálfi Péter, Dr. Gönczi Gábor
 Dr. Jakab Csaba, Dr. Jerzsele Ákos
 Dr. Korzenszky Emőd, Dr. Laczay Péter
 Dr. Magyar Tibor, Dr. Manczur Ferenc
 Dr. Molnár Viktor, Dr. Nagy Béla
 Dr. Nemes Imre, Dr. Németh Tibor
 Dr. Ózsvári László, †Dr. Sályi Gábor
 Dr. Seregi János, Dr. Solti László
 Dr. Sótonyi Péter, Dr. Szieberth István
 Dr. Tóth Balázs, †Dr. Tuboly Tamás
 Dr. Varga János, Dr. Vetési Ferenc
 Dr. Visnyei László, Dr. Vörös Károly

SZERKESZTŐSÉGI TITKÁR

Tóth Zsuzsanna

SZERKESZTŐSÉG / EDITORIAL OFFICE

H-1078 Budapest, István u. 2. Hungary
 Levélcím: 1400 Budapest 7. Pf. 2.
 Telefon/fax: (36-1) 341-3023
 Internet: <http://www.univet.hu/mal>
 E-mail: mal@univet.hu

KIADÓ / PUBLISHER

Herman Ottó Intézet Nonprofit Kft.
 H-1223 Budapest, Park u. 2.
 Telefon: (36-1) 362-8100
 Telefax: (36-1) 362-8104
 Internet: www.agrarlapok.hu
 E-mail: info@agrarlapok.hu
 Felelős kiadó: Dr. Béres András ügyvezető

HIRDETÉSEK FELVÉTELE

Telefon: (36-70) 232-4231, (36-1) 362-8100
 Telefax: (36-1) 470-0410
 E-mail: info@agrarlapok.hu

Minden jog fenntartva. A lapból értesítéseket átvenni csak a Magyar Állatorvosok Lapjára való hivatkozással lehet. A hirdetések és egyéb reklámkiadványok tartalmáért a kiadó felelősséget nem vállal.

LAPTERV

made by zwoelf – www.zwoelf.hu

TERVEZŐSZERKESZTŐ

Pintéerné Tóth Viktória

NYOMÁS

Gyomai Kner Nyomda Zrt.
 Felelős vezető: Csöndes Zoltán vezérigazgató

INDEX: 25531
 HU ISSN 0025-004X

LAPTULAJDONOS



AGRÁRMINISZTERIUM

KIADÓ



Vaccine developments and pharmacological treatment options against SARS-CoV-2 infection and the control of coronaviruses in domestic animals

Literature review

Gy. Balka¹
 Á. Bálint²
 A. Cságola³
 A. Farsang³
 Á. Jézsele⁴
 I. Kiss³
 Z. Zádori⁴

A háziállatok főbb coronavírussai, és a SARS-CoV-2 elleni vakcinás és gyógyszeres védekezés lehetőségei

Irodalmi áttekintés

Balka Gyula^{1*}, Bálint Ádám², Cságola Attila³, Farsang Attila³, Jézsele Ákos⁴, Kiss István³, Zádori Zoltán⁵

1. Állatorvostudományi Egyetem,
 Patológiai Tanszék,
 H-1078 Budapest István u. 2.

*e-mail: balka.gyula@univet.hu

2. Nemzeti Élelmiszerlánc-
 biztonsági Hivatal, Állategészségügyi
 Diagnosztikai Igazgatóság,
 Budapest

3. Ceva Phylaxia, Budapest

4. Állatorvostudományi Egyetem,
 Gyógyszertani és Méregtani Tanszék

5. Agrártudományi Kutatóközpont,
 Állatorvostudományi Kutatóintézet,
 Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Cikksorozatuk következő részében a szerzők bemutatják a háziállatokban meg-
 betegedést okozó coronavírussokat és az ellenük való vakcinás védekezés lehetőségeit. Részletesen bemutatják a legjelentősebb coronavirus által okozott kór-
 képeket, a csirkék fertőző bronchitise, a macskák fertőző hashártyagyulladás (feline infectious peritonitis, FIP) és a sertések járványos hasmenése elleni vak-
 cinák főbb típusait, a vakcinák által nyújtott védelem lehetőségeit és korlátait. Kitérnek a COVID-19 során gyermekekben megfigyelt Kawasaki-szindróma és FIP
 granulomatosis formája során megfigyelt érgyulladásos elváltozások hasonlóságra, továbbá a fertőzött macrophagok kiemelt szerepére a FIP kórfejlődésében. Ezt követően bemutatják a SARS-CoV-2 elleni vakcinafejlesztések fő irányait, ismertetik az inaktivált, az alegység-, a vektor-, a nukleinsav-, ill. az élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák általános tulajdonságait és a jelenlegi kutatásokat. Végül ismertetik a gyógyszeres kezelések legfőbb célpontjait, a leg-
 jelentősebb fejlesztési irányvonalakat, valamint a jelenleg is kipróbálás alatt álló gyógyszereket és az eddig közölt eredményeket.

SUMMARY

In their second review, the authors summarise the knowledge on the most important coronaviral diseases of the domestic animals and their respective vaccination control strategies. They specify the benefits and limitations of the available vaccines in the case of the three most important coronaviral diseases: avian infectious bronchitis, feline infectious peritonitis (FIP) and porcine epidemic diarrhea. They describe the similarities between the vasculitis observed in the granulomatous form of FIP and in the Kawasaki syndrome that has recently been described in children affected by COVID-19. In the next part they show the most important ongoing vaccine developments against SARS-CoV-2, the general properties of the inactivated, subunit, vector, nucleic acid, and modified live virus based vaccinations and the results published to date regarding the new, pandemic coronavirus. In the final part they present the most relevant targets of the pharmacological treatments, the most important drug developments and the treatment protocols that are being tested and published so far.

VIROLÓGIA

Cikksorozatunk előző részében ismertettük a coronavírusról, különös tekintettel a SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) biológiai tulajdonságait, az általa okozott fertőzés, valamint a fertőzés nyomán kialakuló kórkép, a COVID-19 (coronavirus disease 2019) kórfejlődésének legfontosabb elemeit (9). Jelen irodalmi összefoglalóban bemutatjuk az állatorvosi szempontból lényeges coronavirus-fertőzéseket, az azok ellen kifejlesztett vakcinák jellegzetességeit, azok előnyeit és korlátait, továbbá ismertetjük a SARS-CoV-2 elleni legfontosabb vakcinafejlesztési törekvéseket, ill. a gyógyszeres védekezés lehetőségeit.

A SARS- és MERS-járványok kapcsán indult vakcinafejlesztések nagyrészt abbamaradtak

A SARS-CoV-2 felbukkanása nem előzmények nélküli a humán populációban. Az elmúlt évtizedekben először a SARS, majd a MERS (middle east respiratory syndrome) megjelenése nagyon jelentős immunológiai és vakcinafejlesztési kutatásokat indított be, azonban miután a két vírus járványszerű terjedését szigorú közigazgatási és járványügyi módszerekkel sikeresen megfékeztek, a törekvések alábbhagytak, és a források elapadása miatt ezek a kutatások nagyrészt abbamaradtak (31). Sajnos mind a mai napig nincs sem engedélyezett vakcina, sem specifikus coronavirus elleni szer ezek ellen a vírusok ellen. A forráshiány azonban csak egyik oka a humán coronavirus-vakcinák hiányának, a másik ok a coronavirusok biológiájában és immunológiai tulajdonságaiban rejlik, ahogy ezt előző közleményünkben részletesen bemutattuk.

Evolúciójuk során a coronavirusokban számos olyan, immunrendszert elkerülő vagy elnyomó funkció fejlődött ki, amelyek gátolják a gazda hatékony immunválaszának kialakulását. Ezek hatékonyságát az állatorvosi gyakorlatban ismert coronavirus-fertőzések is bizonyítják (42). Mielőtt rátérnénk a SARS-CoV-2 elleni vakcinák fejlesztési irányainak taglalására, áttekintjük a legjelentősebb állati coronavirusok elleni vakcinákkal kapcsolatos ismereteket.

A CSIRKÉK FERTŐZŐ BRONCHITISÉNEK VÍRUSA

A csirkék fertőző bronchitise jelentős károkat okoz a világ minden részén

A csirkék fertőző bronchitisét (FB) a múlt század 30-as éveiben ismerték fel az Amerikai Egyesült Államokban, majd a vírus a világ gyakorlatilag minden részén, változatos kórképekben megnyilvánuló, és jelentős gazdasági károkat okozó fertőzések formájában jelent meg. Hazánkban DERZSY és LOMNICZI írták le először az előfordulását 1963-ban (37). A kórokozó a *Gammacoronavirus* nemzetségbe tartozik (61).

Az egyes FB-szerotípusok által okozott fertőzések csak korlátozott mértékű keresztvédelmet okoznak

A coronavirusokra jellemző nagyarányú mutációknak és rekombinációs eseményeknek köszönhető genetikai változékonyság az FB-vírus különféle – földrajzi elterjedtségükben is különbségeket mutató – geno- és szerotípusainak kialakulásához vezetett, amelyek kórokozóképességükben és szövetotropizmusuk tekintetében is jelentős eltéréseket mutatnak (11, 12, 19). Az egyes szerotípusok által okozott fertőzések csak korlátozott mértékű keresztvédelmet okoznak, ami megnehezíti az immunizáláson alapuló védekezést. Szerencsére ez a keresztvédelem immunológiai értelemben szélesíthető különböző szerotípusú vírusokat tartalmazó – jellemzően a Massachusetts- és a 793B-csoportba tartozó, de akár egyéb típusú – vakcinák megfelelő kombinációjával, ami hatékonyabb védelmet biztosít a vakináktól eltérő, ún. variáns vírusokkal szemben is (14, 56, 67). Ezt figyelembe véve nem meglepő, hogy az FB ellen fejlesztették ki a legsikeresebb coronavirus elleni vakcinákat napjainkig. A tyúktojásban passzált élő, attenuált vírust tartalmazó vakcinákat a múlt század 50-es éveitől használják sikerrel, majd ezeket követték az inaktivált vakcinák, elsősorban az előbbiektől kiváltott immunválasz fokozása (boosterhatás) céljából, mivel az inaktivált vakcinák önmagukban alkalmazva nem nyújtanak megfelelő védelmet (20). Az FB elleni, egyébként is meglehetősen rövid ideig tartó, vakcinával kiváltott védelmet –

Tojó- és tenyészállományokban többszöri vakcinázással tartják fenn a védelmet

elsősorban a tojó- és tenyészállományok esetében – többszöri vakcinázással lehet fenntartani, ill. meghosszabbítani, így a termelt ellenanyagok a maternalis immunitás (szikimmunitás) révén egy rövid ideig védelmet nyújtanak a következő generáció számára is.

Az FB vírusa (FBV) elleni immunválaszban meghatározó, de nem kizárólagos szerepe van a vírus tüske (spike, S) fehérjéjének, amely alapján a szerotípusokat is meghatározzák. A bakulovírusban termelt S1 fehérjealegység neutralizáló ellenanyagválaszt váltott ki a beoltott csirkékben, ugyanakkor az állatok kevesebb mint 50%-a volt védett a homológ FBV-ráfertőzéssel szemben (20). Mindenesetre a baromfi-adenovírusban kifejezett S1 elleni immunválasz már akár 100% védelmet is nyújtott kísérletes körülmények között mind homológ, mind pedig heterológ FBV-ráfertőzéssel szemben (66). Kiderült az is, hogy heterológ S1/S2 kombináció csak részleges klinikai védelmet biztosít rekombináns technológiával előállított vakcina alkalmazása esetén (40). Egy kísérletes S1 és nukleokapszid alegységvakcina szintén biztosított részleges védelmet a homológ FBV-ráfertőzéssel szemben, amelynek mértéke kisebb volt, mint az ebben a rendszerben heterológ H120-vakcina által nyújtott védelem. A nukleokapszid fehérjével való immunizálással is értek el biztató, ugyanakkor ellentmondásos eredményeket is, így az FBV elleni immunválasz pontos mechanizmusa még számos vonatkozásban nem ismert. Az mindenesetre kijelenthető, hogy a szérum-ellenanyagszintek nem korrelálnak a védettséggel (20).

Az FB elleni élő és az inaktivált vakcinákat is egyelőre hagyományos gyártási technológiákkal, embrionált tyúktojásban történő szaporítással készítik, amelyeket aztán spray, ivóvíz vagy gél útján juttatnak a madarak szervezetébe. Rekombináns FB-vakcina egyelőre nincs forgalomban.

A coronavirusokra jellemző, előző cikkünkben bemutatott rekombinációs hajlam ellenére sem gyakori a vakcina és vad FB-vírusok közötti rekombinációs események észlelése, bár ilyenek előfordulását leírták már az USA-ban és Ausztráliában is (111, 137). Egy, a *Nidovirales* rend tagjaira potenciálisan általánosan alkalmazható megközelítés, amely a vírusok transzkripció mechanizmusát célozva megszüntetné azok rekombinációs képességét (52), nagyban hozzájárulhatna ennek a kockázati tényezőnek a kiküszöböléséhez is.

A MACSKÁK CORONAVÍRUSA

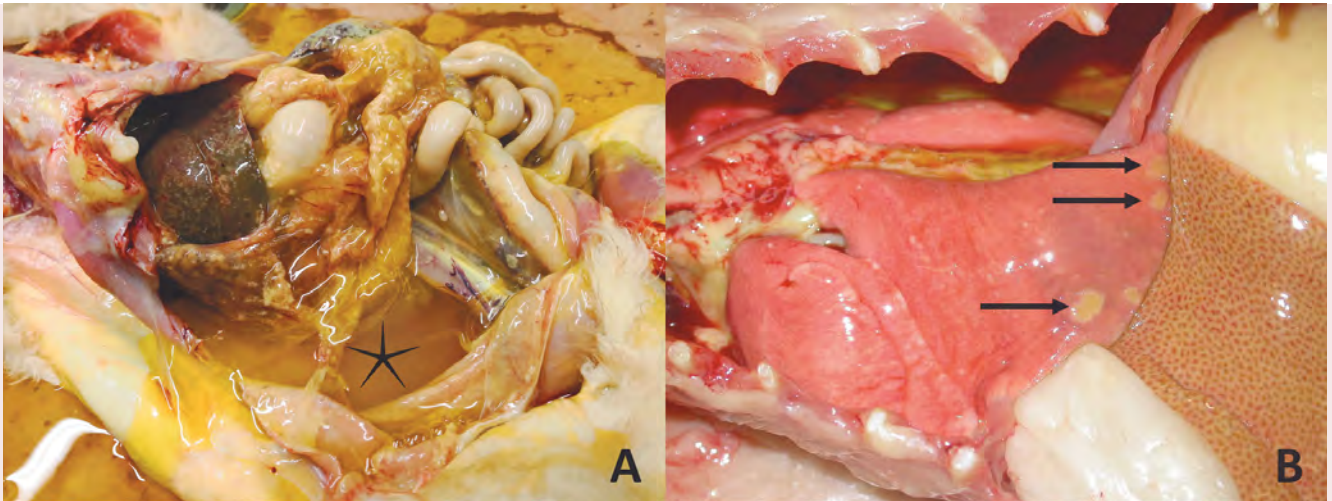
A macskák fertőző hashártyagyulladását (Feline Infectious Peritonitis, FIP) 1966-ban az Egyesült Államokban írták le először (158). A FIP házi és vadmacskákban egyaránt előfordul, jellemzően a választás előtti, fiatal állatokban, ill. az idős macskákban (2). A megbetegedést a macskák coronavirusa (feline coronavirus, FCov) okozza (58), ami két biotípus formájában létezik: 1: a macskák enterális coronavirusa (feline enteric coronavirus, FECV), és 2: a macskák fertőző hashártyagyulladásának vírusa (FIPV).

A kórokozó coronavirus két biotípusa genetikailag 99,5%-os hasonlóságot mutat, és antigenitásukat tekintve is megegyeznek. Mai ismereteink szerint a FIPV a FECV-ből az adott állat szervezetében *in situ* mutációk révén alakul ki (102). Véltetően az elszaporodás helyét és a fellépő mutációk számát is befolyásolja a gazdaszervezet immunválasza. Az egyik ilyen mutáció révén az addig bélcsatornához kötött, és csak enyhe gyomor-, béltüneteket okozó FECV már képes lesz macrophagokban is szaporodni, és a létrejövő FIPV egyrészt szisztémás, az egész szervezetre kiterjedő fertőzést alakít ki, másrészt pont az immunrendszer egyik olyan sejt típusát használja szaporodási helyéül, amely a vírusfertőzés leküzdésére lenne hivatott (36). Azt feltételezik, hogy a FIP klinikai megjelenésében is alapvető szerepet tölt be a gazdaszervezet immunválasza. Ha a sejtes immunválasz nem megfelelő hatékonyságú, akkor a vírus okozta elváltozások

A FIP-vírus a macska enterális coronavirusából mutáció révén alakul ki az állat szervezetében

A mutáció nyomán képes lesz macrophagokat is megfertőzni és a szervezetben szétterjedni

gyors kifejlődése mellett az ún. exsudatív (effusive) FIP jelentkezik (1A. ábra), míg erőteljesebb sejtes immunválasz mellett ezek az elváltozások lassabban fejlődnek ki, és inkább a (pyo)granulomaképződéssel kísért (noneffusive) forma jön létre (1B. ábra) (30).



1. ÁBRA. A FIP exsudatív formája (A, DR. SZILASI ANNA felvétele) során jelentős folyadékfelhalmozódás figyelhető meg a savós testüregekben (csillag), míg a betegség elhúzódó formája esetén (B) testszerte pyogranulomák figyelhetők meg a parenchymás szervekben (nyilak)

FIGURE 1. In the effusive form of FIP (A, courtesy of DR. ANNA SZILASI) marked exsudation can be observed in the serous body cavities (asterisk), whereas in the more prolonged, noneffusive form of the disease pyogranulomas can be observed in various organs (arrows)

A vírus szétterjedésével párhuzamosan a sejtes immunitás mellett a humorális immunitás is bekapcsolódik a fertőzés leküzdésébe (100), de amíg más kórokozók esetében neutralizáló ellenanyagok jelennek meg, amelyek képesek a kórokozó eliminálására, addig a FIP vírusa ún. segítő (enhancer) ellenanyagok képződését váltja ki a korábbi cikkünkben ismertetett ellenanyagfüggő fertőzésfokozódás (antibody dependent enhancement, ADE) révén (101). Az enhancer ellenanyagok révén a kórokozó rendellenes immunválaszt indít el, amely – noha minden részletében jelenleg még nem teljesen tisztázott módon – a betegség felerősödésén keresztül a gazdaállat elhullásához vezet.

Az oltóanyagok az esetek nagy többségében a neutralizáló ellenanyagok képződésén keresztül fejtik ki jótékony hatásukat, és mivel a FIP esetében az említettek szerint inkább fertőzésfokozóást előidéző ellenanyagok képződnek, a FIP elleni hatékony oltás kifejlesztése komoly nehézségekbe ütközik. Itt meg kell jegyeznünk, hogy több évtizedes macskacoronavírus-kutatásban eltöltött idő után, a téma néhai kiváló szakértője, PROF. MARIAN HORZINEK (1936–2016) (Utrechti Egyetem, Állatorvostudományi Kar) arra a következtetésre jutott, hogy a FIP ellen nagy valószínűséggel lehetetlen vakcinát kifejlesztetni (PROF. HORZINEK szóbeli közlés). Jelenleg a piacon egyetlen FIP-vakcina érhető el, amelyet 16 hetes korban, egészséges állatok 3–4 hetes időközzel való, kétszeri intranasalis oltására ajánl a gyártó. Bár ez a vakcina ártalmatlan, hatékonyságát tekintve sem az Amerikai Macskaszakértői Állatorvosok Szövetsége (AAFP), sem az Európai Macskaegészségügyi Tanácsadói Testület (ABCD) nem ajánlja a termék rutinszerű használatát (1).

A FIP ellen nincs hatékony vakcina

**Számos vakcina-
fejlesztési kísérlet
zárult sikertelenül**

Ennek a cikknek a szerzői maguk is többéves FIP-vakcinafejlesztési tapasztalattal rendelkeznek, amelyek során több különböző fejlesztési irányt vizsgáltak. Először a korábban a FECV-FIPV átalakulásban szerepet játszó ORF3 és ORF7 génszakaszok (36), ill. a vírus nukleokapszid (114) és S (136) génjére készítették ún. DNS-vakcinát. Egy ártalmatlan, hordozó genetikai elembe (plazmid) ültették be a vírusgenom ezen szakaszait, amelyeket a szakirodalom alapján immunogénnek gondoltak.

Az oltóanyaggal BALB/C-egereket oltottak, hogy ellenőrizzék az *in vivo* hatást, ami ahhoz nem igazolt elégséges hatékonyságot vissza, hogy további, célállaton (macska) elvégzett kísérlethez lépjenek tovább. Ezt követően a DF-2 FIPV-törzs S proteinjét tartalmazó ún. ISCOM-vakcinajelöltet (Immune Stimulating Complex) (95) készítették el, és vizsgáltak meg SPF-macskákban. Habár itt már célállaton végzett vizsgálatig is eljutottak a vakcinajelöltek, ezek a klinikai vizsgálatok sem vezettek átütő eredményre, de alkalmasak voltak a modell további finomítására. A további vizsgálatokban a BAC mesterséges kromoszómában felszaporítva egy olyan speciális kiméra FIP-víruspárt hoztak létre, amelyekben az eredeti DF-2 „csonka” ORF3 szabályzó régióját egy ún. FCoV-szerű kutya-coronavírus (Elmo/02 törzs) intakt ORF3 régiójára cserélték (PBFIPV-DF-2-R3i). Az ezzel a kiméráppárral fertőzött speciális sejtvonalakon (CrFK and FCWF-4) az intakt ORF3 régióval rendelkező kiméra kb. 2 nagyságrenddel lassabban szaporodott, ami tovább erősítette az alapkoncepciót, amely szerint az ORF3 régió jelentős szerepet játszik a FIPV macrophag-tropizmusában (57), és megfelelő célpontja lehet a jövőbeli oltóanyag-fejlesztéseknek (8).

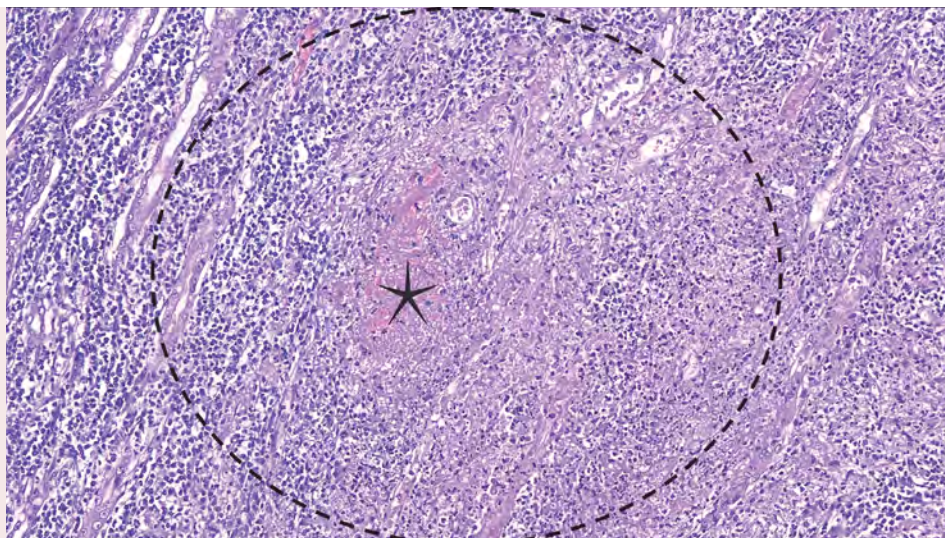
Végül az *in vitro* vizsgálatok után az intakt ORF3 régiót tartalmazó kimérát SPF- és nem SPF-macskákban is vizsgáltuk (6, 7), és amíg a teljes ORF3-mal rendelkező konstrukció ígéretesnek bizonyult az SPF-macskákban, addig nem SPF-állatokban ezt a hatást már nem sikerült bizonyítani.

A FIP nedves, ún. exsudatív formája mögött elégtelen immunválasz áll, ami a kórkép súlyosabb formájához vezet. Itt jelentős mennyiségű gyulladással járó exsudátum felhalmozódása tapasztalható a mell- és hasüregben, esetenként a szívüregben. Ennek a hátterében a testüreget kibélelő savóshártyák és az erek gyulladása áll, amitől azok átteresztőképessége fokozódik, lehetővé téve a fokozott exsudatum-kilépést. A FIP granulomaképződéssel járó formájánál az erősebb sejtes immunválaszból adódóan elhúzódó, idült gyulladás kialakulása a jellemző, ami több szervet is érinthet. Az érintett szervek többnyire a máj és a vese, amelyek működésükben is zavart szenvedhetnek, de gyakran a központi idegrendszerben és a szemben is megfigyelhetők az elváltozások (88) (2. ábra).

**A FIP heveny és
elhúzódó formájában
is testszerte jelentkező
érgyulladás figyel-
hető meg**

2. ÁBRA. A FIP nyomán kialakuló súlyos érgyulladás (csillag) és következményes pyogranuloma-képződés (körvonal) macska veséjében (DR. SZILASI ANNA esete) H.-E., 150 \times

FIGURE 2. Severe vasculitis and pyogranuloma formation in the kidney of a cat affected by FIP (slide provided by DR. ANNA SZILASI)



SPF-macskák vakcinázása és FIP-vírussal való kísérletes ráfertőzése után azt találták, hogy a fertőzés kimenetele összefügg az IFN γ - és a TNF α -válaszok mértékével, amely szerint nagy TNF α /IFN γ -arány a betegség megjelenése, míg ennek fordítottja inkább a védettség irányába mutat (70).

A FIPV okozta elváltozásokról, az azok hátterében álló virológiai és immunológiai folyamatokról, továbbá a fertőzött macrophagok szerepéről már sok mindent tudunk, és ezek ismerete elősegítheti a SARS-CoV-2-fertőzés során fellépő tünetek hátterének jobb megértését, és a mögöttes mechanizmusok további kísérletes vizsgálatához elengedhetetlen null-hipotézisek kialakítását.

Gyermekekben a SARS-CoV-2-fertőzést eddig úgy tekintették, hogy gyakran tünetmentes, enyhe lefolyású megbetegedést, és sokkal inkább az emésztőszervi érintettség révén hányásos, hasmenéses tüneteket okoz (138). Legújabbban azonban az ún. Kawasaki-szindrómára emlékeztető, több szervre kiterjedő gyulladással járó kórkép jelent meg a bizonyítottan SARS-CoV-2-fertőzésen átesett gyermekek egy részében (150).

A Kawasaki-szindróma a kis- és közepes méretű véregek gyulladásával járó, ismeretlen oktanú megbetegedés (113, 150), legfőbb veszélyét azonban a szív érintettsége okozza, a szív minden rétegét érintő gyulladása, ill. a szívkoszorúerek károsodása miatt. Heveny esetekben – hasonlóan a FIP-hez – számos szervet érintő gyulladás figyelhető meg, úgymint szívbelhártya-, szívbillentyű-, aszeptikus jellegű agyhártya-, tüdő-, kötőhártya-, nyirokcsomó- és májgyulladás, macrophagokban gazdag gyulladással járó beszűrődésekkel. Ezek a tünetek nagyon hasonlóak a FIP granulomaképződéssel járó formájánál tapasztaltakkal (47). Noha az érgyulladás oka a Kawasaki-szindróma esetében nem teljesen ismert (90), a FIP során az aktivált macrophagok játszanak fontos szerepet az érgyulladásban (69).

Habár több bizonyítékra van szükség a Kawasaki-szindróma és a SARS-CoV-2 közötti pontosabb összefüggések feltárására, a FIP-es és a súlyos COVID-19-es esetekben tapasztalható egyes hasonló elváltozások felvetik a kérdést, hogy a SARS-CoV-2 képes-e a humán macrophagokban vagy egyéb immunsejtekben szaporodni, és ha igen, milyen körülmények között. Annál is inkább fel kell tenni ezt a kérdést, mivel emberben a macrophagok kifejezik az angiotenzin-konvertáló enzim 2-t (ACE2), a SARS-CoV-2 egyik fő receptorát (68), és a SARS-CoV-t ki is mutatták alveolaris macrophagokban (123). Mindezek abba az irányba mutatnak, hogy a FIP-hez hasonlóan a COVID-19 is az immunrendszer kóros működése nyomán kialakuló betegség, ez pedig alapvetően befolyásolhatja a jövőbeli oltóanyag-fejlesztések sikerének esélyeit.

A KUTYÁK CORONAVÍRUSA

A kutyák coronavírusai (CCoV) közül az emésztőszervi megbetegedést okozó vírust 1971-ben izolálták hadseregben szolgáló kutyák járványos hasmenéses eseteiből. A vírus a macskák coronavírusával, a sertések transzmisszibilis gastroenteritis vírusával, és a sertések légzőszervi coronavírusával együtt az *Alphacoronavirus* 1 fajba tartozik. Genetikai vizsgálatokkal két típusát különböztetik meg a CCoV-I-et és a CCoV-II-t, amelyek leginkább S fehérjéjüket kódoló génszakaszaikban mutatnak különbséget, és ez alapján a I-es típus nagyban hasonlít a macska-coronavírusra (34, 35). 2003-ban, Olaszországban a CCoV-II egyik mutáns változatát, a korábban kizárólag enterális fertőzést okozó kutya-coronavírusoktól eltérően, a fertőzött állatok parenchymás szerveiből is kimutatták, és ezért a korábbi enteropatogén coronavírusról való elkülönítés érdekében „pantropikus” coronavírusnak nevezték el (canine pantropic coronavirus – CPCoV) (15, 74). Ezek mellett kutyákat fertőz még a *Betacoronavirus* 1 fajba tartozó, légzőszervi megbetegedést okozó coronavírus (canine respiratory coronavirus – CRCoV),

A gyermekekben SARS-CoV-2-fertőzés nyomán esetenként megfigyelhető Kawasaki-szindróma hátterében is érgyulladás áll

A macrophagok szerepe a COVID-19-ben és fogékonyságuk a SARS-CoV-2-fertőzésre még nem tisztázott

A kutyáknak emésztőszervi, légzőszervi és ún. pantropikus coronavírusa is van

A kutyáknak emésztőszervi, légzőszervi és ún. pantropikus coronavírusa is van

amely nagyfokú hasonlóságot mutat a humán OC43-as jelű coronavírussal, ill. a szarvasmarha-coronavírussal (44). A kutyák coronavírusa ellen inaktivált és élő, legyengített kórokozót (modified live virus, MLV) tartalmazó vakcinák is elérhetők a világ több országában. Az inaktivált változatok hatékonysága megkérdőjelezhető, de az MLV-vakcinák alkalmazásával megfelelő védekezést értek el kísérletes ráfertőzést követően (107). Hazánkban jelenleg nem érhetőek el ilyen készítmények.

A SZARVASMARHÁK CORONAVÍRUSAI

A szarvasmarhát fertőző coronavírussok a *Betacoronavirus 1* fajba tartoznak. Jelentős gazdasági károkat képesek előidézni fiatal borjak hasmenéses megbetegedésének, valamint a felnőtt szarvasmarhák ún. téli hasmenésének okozójaként. A légzőszervi fertőzést okozó változatok számos egyéb kórokozó mellett szerepet játszanak a szarvasmarhák légzőszervi tünetegyüttesének kialakításában (13). Több országban, így hazánkban is forgalomban vannak *Escherichia coli* antigéneket, ill. inaktivált rota- és coronavírussal tartalmazó vakcinák, amelyekkel a vemhes teheneket oltják egymás után kétszer a vemhesség utolsó harmadában, a colostrum ellenanyag-tartalmának növelése érdekében (149).

A SERTÉSEK JÁRVÁNYOS HASMENÉSÉNEK VÍRUSA

A ma sertések járványos hasmenéseként (porcine epidemic diarrhea, PED) ismert megbetegedést első alkalommal Angliában írták le, amikor 1971-ben heveny hasmenéses megbetegedés terjedt el növendék és hízó sertések körében (99). A megbetegedés hamarosan járványos méreteket öltött Európában, ezért a kórképet először elnevezték „epidemic viral diarrhea”-nak, azaz járványos hasmenésnek. Néhány évvel később, 1976-ban újabb járványkitörés történt, amikor már minden korosztály érintett volt, és főleg szopós malacokban okozott komoly veszteségeket (33, 105, 159). A vírus által okozott fertőzést ezt követően a világ számos országából jelentették (18, 21, 32, 135), hazánkban elsőként 1977-ben BENYEDA JÁNOS és mtsai írták le (10). A vírus 2013–2014-ben, nagy valószínűséggel Kínából, fertőzött takarmányösszetevők útján érkezve végigsöpört az USA-n és Kanadán, legalább 7 millió szopós malac halálát és óriási gazdasági károkat okozva (60, 98). Azóta Európa számos országában, többek között Olaszországban, Angliában, Portugáliában, Németországban, Ausztriában, Szlovéniában, Ukrajnában (18, 29, 89, 92, 97, 106, 108, 129, 130) és hazánkban is (147, 148) leírták a vírus által okozott járványkitöréseket.

A PEDV főleg a vékonybél bolyhainak és kriptáinak hámsejtjeit, valamint kehelysejtjeit fertőzi, de a vastagbél hámsejtjeiben is képes szaporodni (104, 145). Sokáig azt feltételezték, hogy a vírus a sejtek felületén lévő aminopeptidáz N (APN) receptorokon keresztül jut a sejtekbe, de nemrég kiderült, hogy az APN nem receptora a PEDV-nek, de az S protein hasítása révén elősegíti a vírus sejtbe jutását (125).

A PEDV a fogékony sejtek citoplazmájában szaporodik, a bélbolyhok megrövidülését, azok enzimatis és felszívó aktivitásának csökkenését okozva, aminek következtében vízszert hasmenés, hányás és kiszáradás alakul ki. A sertés minden életkorban fogékony, de súlyos megbetegedések és elhullás főleg fiatal korban fordul elő; az 1 hetes kor alatti szopós malacokban a mortalitás 50–100%-ot is eléri. A tünetek súlyossága az életkor előrehaladtával jelentősen csökken, idősebb egyedek tünetmentesen is átvészelték a fertőzést (104).

Ezekből az következik, hogy főleg a szopós malacok emésztőcsatornáját kell megvédeni a fertőzés következményeitől, ami a leghatékonyabban a kocákon keresztül a colostrummal, majd tejjel lehetséges. A koca colostrumában és a tejében megjelenő PEDV-specifikus szekréciónak (sIgA) termelődését kell

A sertések járványos hasmenése néhány éve legalább 7 millió malac halálát okozta Észak-Amerikában

A PED 1 hetes kor alatti szopós malacokban akár 100%-os elhullást is okozhat

A vakcinás védekezés célja a colostrum és a tej IgA-tartalmának növelése

indukálni oly módon, hogy a kocát lokálisan, pl. nyálkahártyán keresztül immunizáljuk úgy, ahogy a természetes fertőzés is történik. Ilyenkor ugyanis a nyálkahártya-asszociált nyirokszövetekben az antigénprezentáló sejtek és T-helper sejtek citokinek termelése révén olyan mikrokörnyezetet teremtenek az aktiválódott és fejlődő, PEDV-specifikus B-lymphocyták számára, aminek eredményeként IgA-típusú ellenanyagokat fognak termelni a nyálkahártyában. Az így termelődött IgA a nyálkahártya hámsejtjei által termelt poli-Ig-receptorhoz (pIgR, polymeric immunoglobulin receptor vagy más néven szekrécións komponens) kapcsolódva jut ki a nyálkahártya felszínére. Ez a szekrécións komponens védi meg az immunglobulint a nyálkahártyák felszínén lévő emésztőenzimektől. Az aktiválódás helyén (PEDV esetében az emésztőcsatornában) létrejött specifikus lymphocyták (aktiválódott B- és T-sejtek, valamint memóriasejtek) az úgynevezett immunológiai hidak segítségével jutnak el a tejmirigybe, ahol a tejben fog megjelenni a termelt ellenanyag. Amíg a malac elegendő PEDV-specifikus sIgA-t tartalmazó kocatejhez jut, megfelelő védettséget élvez a fertőzéssel szemben. A választást követően a tej ellenanyagai által nyújtott passzív immunitás a bélben megszűnik, és a malac teljes mértékben a saját immunrendszerére lesz utalva. Mivel PEDV esetében a kor előrehaladtával a természetes rezisztencia gyorsan és jelentősen nő, elhullások már nem, vagy csak elvétve fordulnak elő, azonban a fertőzés okozta gazdasági károk jelentősek lehetnek, ami indokoltá teszi a lokálisan történő hatékony vakcinázást.

Kínában inaktivált, monovalens PEDV-vakcinát (84), majd TGEV-vel kombinálva bivalens vakcinát fejlesztettek (25, 85). Tong és mtsai (140) attenuált PEDV-vakcinát állítottak elő, amit később szintén bivalenssé fejlesztettek TGEV hozzáadásával (141). Mind az inaktivált, mind pedig az attenuált vakcina a klasszikus CV777-es PEDV-törzset tartalmazza. Ezeket a vakcinákat 2010 előtt széles körben alkalmazták a kínai sertésállományokban, és nagyon fontos szerepet játszottak a PEDV- és TGEV-fertőzések okozta károk csökkentésében. A hatékonyságukat illetően pontos információk nem érhetők el. A Kínában 2010-ben megjelent, magas patogenitású PEDV-törzsekkel kapcsolatban végzett vizsgálatok során kiderült, hogy ezekkel szemben az addig alkalmazott vakcinázási módszerek nem voltak kellően hatékonyak (154, 155), tehát a PEDV esetében a hatékony védekezést a vírus nagyfokú változékonysága is nehezíti.

Japánban 1997 óta használják im. adva a klasszikus 83P-5-törzsön alapuló, kereskedelmi forgalomban levő PEDV-vakcinát (117). A magas patogenitású PEDV-vel való ráfertőzést követően minden malacban súlyos, vízszerű hasmenés alakult ki, azonban a vakcinázott kocák malacainak 80%-a túlélte a ráfertőzést, míg a nem vakcinázott kocák malacai közül az összes elpusztult (116). Koreában a KPEDV-9-törzsön (73) vagy a DR13-törzsön alapuló (128) attenuált vakcinákat 1999-ben, ill. 2004-ben hozták forgalomba. A DR13 attenuált PEDV-törzset szájon át alkalmazva a colostrumban lényegesen nagyobb sIgA-mennyiség volt kimutatható, mint az im. immunizált csoportban. Az elhullás az orálisan immunizált kocák malacai esetében 13%, az im. immunizált kocák malacaiban 60%, míg a nem vakcinázott kontroll csoportba tartozó kocák malacai között 100% volt (128). Annak ellenére, hogy a szájon át vakcinázott kocákból származó malacok elhullási aránya kisebb volt, a vírusürítés időtartama és a hasmenés súlyossága nem csökkent a kontroll kocáktól származó malacokhoz képest. Az eredmények alapján úgy tűnik, hogy nem minden vakcinázott kocában alakul ki védő, laktogén immunitás (127). Az ázsiai vakcinák hatékonyságát és ártalmatlanságát azonban számos tanulmány megkérdőjelezi (5, 127, 133, 139).

Az Amerikai Egyesült Államokban az első PEDV-vakcinát 2013-ban engedélyezték feltételesen (51). Ez az oltóanyag alphavírus-vektoron alapuló RNS-vakcina (SirraVaxSM RNA Particle Technology platform, 93, 51), és a PEDV S fehérjéjének

csak a protektivitás szempontjából fontos részét tartalmazza. A vakcina második generációs változatával, amely a S gén hosszabb darabját tartalmazza, a kocákat 4 hetes időközzel kétszer vakcinázták, majd malacaikat kb. 5 napos korban fertőzték a PEDV Colorado/2013 vírustörzssel. A vakcinázott kocák malacaiban az elhullás aránya 20%, míg a nem vakcinázott kocák malacaiban 82% volt (26, 51).

A PEDV-vakcina, amelyet 2014-ben hoztak kereskedelmi forgalomba az USA-ban, adjuvánssal kevert, inaktivált, teljes PEDV-et tartalmaz. A hatékonysági vizsgálathoz, a kocákat telepi körülmények között, fialás előtt 5 és 2 héttel vakcinázták. A kontroll csoportban a választás előtti mortalitás 6,3% volt, míg a vakcinázott csoportban az elhullás 0,6%-ra csökkent (51, 112).

MAKADIYA és mtsai a PEDV S fehérje S1-doménjét állították elő HEK-293 T-sejtvonalon. Ezzel az alegységvakcinával háromszor oltottak kocákat, majd a malacaikat 4 napos korban fertőzték PEDV-vel. A ráfertőzés után a vakcinázott kocák malacaiban enyhébb tünetek alakultak ki, és a mortalitás is szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll csoportban. A vakcinának a szerzők szerint elhanyagolható hatása volt a hasmenés megelőzésére, a PEDV által okozott testtömegcsökkenés megakadályozására, de részleges védelmet adott a klinikai tünetek súlyosságára szempontjából, valamint jelentősen csökkentette a mortalitást (87).

A szisztémásan alkalmazott vakcinák nem képesek a kocatej IgA-tartalmának megnövelésére

Az említettekből kitűnik, hogy hatékony oltóanyag előállítás a PEDV-vel szemben meglehetősen nehéz feladat. Az im. (szisztémás alkalmazási mód) alkalmazott vakcinák antigénjeit az antigénprezentáló sejtek a regionális nyirokcsomókba szállítják, ahol olyan mikrokozmoszt teremtenek az aktiválódó B- és T-sejtek számára, aminek hatására a plazmasejtek IgG-típusú ellenanyagot fognak termelni. Az IgG hatékony szisztémás védelmet tud biztosítani, de nem jut ki a nyálkahártyák felszínére. Mivel a szisztémás immunizálás során nem, vagy csak kis mennyiségű szekréción IgA-típusú ellenanyag termelődik így a bél-nyálkahártya felszíne védtelen marad a PEDV-fertőzéstől.

A SARS-COV-2 ELLENI VAKCINAFEJLESZTÉSEK

INAKTIVÁLT VÍRUSVAKCINÁK

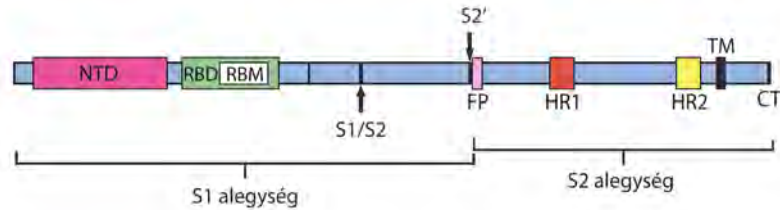
Noha a szövettenyésztésben előállított, és kémiai inaktivált vírusokat tartalmazó vakcinákat viszonylag könnyű előállítani és sok vírus esetében ezek nagyon hatékonyak is, az így készült humán és állati koronavírusek hatékonysága és ártalmatlansága (nem csak az elégtelen inaktiválással járó hibalehetőség miatt) sok esetben problémásnak bizonyult. Inaktivált, sertés-coronavírus elleni vakcinák csak részleges védelmet adnak még homológ törzsek ellen is, és habár a veszteségeket csökkentik, a vírus ürítését nem akadályozzák meg (169). Inaktivált vakcinák egyes koronavírusek esetében akár (pl. SARS és FIP) ADE-t is okozhatnak (lásd korábban) (6, 63). Egérmodellben SARS- és MERS-vírus esetében is inaktivált vírussal történő oltás és ráfertőzés után az inaktiválás és az adjuválás módjától függetlenül eosinophiliát figyeltek meg, amelynek fő kiváltó okát a SARS esetében a vírus nukleokapszidjában azonosították. Mindkét vírus esetében TLR- (toll like receptor) agonisták (CpG, poly(U), poly(I/C) polinukleotidok vagy lipopoliszaharid), adjuvánsként való alkalmazása csökkentette az inaktivált vírussal kapcsolatos káros mellékhatásokat (118, 143).

Mindezeket figyelembe véve kijelenthetjük, hogy nagy valószínűséggel nem inaktivált vakcina alkalmazása fogja megoldani a SARS-CoV-2-járványt, habár jelenleg hét bejelentett kísérlet is folyik különböző inaktivált vírustartalmú készítményekkel - többségük Kínában -, és ezek közül három már korai (I/II) klinikai fázisba érkezett (<https://milkeninstitute.org/covid-19-tracker>).

ALEGYSÉGVACINÁK

Noha néhány, rágcsálómodellben végzett vakcinázási kísérlet arra utal, hogy a teljes S fehérje jó alapot szolgáltathat egy alegységvakcina fejlesztéséhez, más vizsgálatok óvatosságra intenek.

Egyes kísérletek alapján úgy tűnik, hogy a SARS-CoV esetében a teljes hosszúságú S fehérje számos nem neutralizáló immundomináns epitópot tartalmaz (csali vagy decoy antigén) (3. ábra), amelyek jelenléte rossz irányba téríti el az immunválaszt, és/vagy nem jelennek meg a neutralizáló epitópokra specifikus ellenanyagok, vagy ami még ennél is rosszabb, ADE-t indukálhatnak (63, 64).



3. ÁBRA. Az S fehérje főbb szerkezeti elemeinek elhelyezkedése a fehérjeláncon

S1: receptor kötő alegység; S2: fúziós alegység; NTD: N-terminális domén; RBD: receptor-kötő domén; RBM: receptorkötő motívum; S1/S2: furinhasítóhely; S2': TMPRSS2-hasítóhely; FP: fúziós peptid; HR1: heptádismétlődés 1; HR2: heptádismétlődés 2; TM: transzmembrán régió; CT: citoplazmatikus farok

FIGURE 3. Schematic representation of the SARS-CoV-2 spike protein

S1: attachment subunit; S2: fusion subunit; NTD: N-terminal domain; RBD: receptor-binding domain; RBM: receptor-binding motif; S1/S2: furin cutting site; S2': TMPRSS2 cutting site; FP: fusion peptide; HR1 and 2: heptad repeat 1 and 2; TM: transmembrane domain; CT: cytoplasmic tail

Az alegységvakcinák a vírus S fehérjéjét, ill. annak a receptorkötésben szerepet játszó szakaszait tartalmazzák

Az eddigi vizsgálatok MERS- és SARS-CoV-val azt bizonyítják, hogy leginkább a receptorkötésben közvetlenül érintett S fehérje egyes szakaszai, különösen az RBD (receptor binding domain, receptorkötő domén) és az RBM (receptor binding motif, receptorkötő motívum) lehetnek alkalmas jelöltek egy biztonságos alegységvakcina fejlesztéséhez, amelynek használatakor nem fenyeget az ADE-jelenség. Rekombináns MERS-CoV S fehérjén alapuló vakcinajelöltek közül az RBD részleges hatékonyságot mutatott makákóban MERS-CoV-ráfertőzés során, csökkentve a tüdőgyulladást és a vírustitert is (75), míg a receptorkötő motívum (RBM) (377–588) teljes védelmet adott a vírus ellen humán DPP4-receptort expresszáló transzgenikus egerekben (39). Egy, a napokban előzetesen közzétett, még nem lektorált (preprint) tanulmány igazolni látszik az RBM protektív képességét a SARS-CoV-2 esetében is, rágcsálómodellben. Mi több, a vizsgálatok itt sem tudtak kimutatni ADE-t az immunizált állatok szérumát vizsgálva (110).

Természetesen a coronavírusok elleni alegységvakcinák hatékonyságát és biztonságát döntően befolyásolja a vakcina alapját képző fehérje megfelelő megjelenítése az immunrendszer felé. Egy kísérletsorozatban az RBD-domén az IgG Fc-doménjéhez fúzionálva hatékonyabb antigénnek bizonyult, mint egyedül alkalmazva, valószínűleg azért, mert az Fc-domén elősegíti az antigén antigénprezentáló sejtekhez való kötődését. Ugyanez az antigén intranasalis alkalmazva hatékonyabb nyálkahártya-immunválaszt váltott ki egerekben, mint az sc. injekció. Összehasonlító vizsgálatok azt mutatták, hogy míg a humorális immunválasz nem különbözött szignifikánsan, az intranasalis beadási mód sokkal erősebb, és inkább sejtes jellegű immunválaszt, valamint hosszabban tartó helyi nyálkahártya-immunitást indukált az egerek tüdejében, mint az sc. injekció (83).

**A vektorvakcinákban
más vírusokba építve
fejlesztik ki a SARS-
CoV-2 S fehérjéjét, vagy
annak egy részét**

VEKTORVAKCINÁK

Elvileg bármely élő, attenuált vírus, amely képes hatékony vakcinaként szolgálni saját virulens változata ellen, alkalmas lehet coronavírus elleni vektorvakcina fejlesztésére is. Az eddig bejelentett közel 30 vektorvakcina-fejlesztési kísérletben többek között poxvírust, adenovírust, kanyaróvírust, togavírust, sőt influenzavírust is kipróbálnak, mint vektorplatformot SARS-CoV-2-fertőzés ellen. Legtöbbször ezekben is az S fehérjét vagy annak egy doménjét (RBD) fejlesztik ki mint protektív antigént, de a vírus több fehérjéjéből származó elméleti (*in silico*, 45) és/vagy kísérletes úton szelektált, kombinált T- és B-lymphocyta-epitópok expressziójával is próbálkoznak (45).

A vektorok közül kettőt érdemes kiemelni. Az első az ún. ChAdOx1: április hónapban ChAdOx1-expresszált SARS-CoV-2 S fehérjével indultak az első humán klinikai kísérletek az Egyesült Királyságban. A ChAdOx1 egy élő szervezetben nem replikálódó majom-adenovíruson alapuló platform, amit eredetileg génterápiás vektorok fejlesztettek, azonban hamar kiderült, hogy ahhoz az alkalmazáshoz túlságosan immunogén. A vektor minden olyan emlőssejtet képes megfertőzni, amely hordozza a coxsackie- és adenovírus-receptort (CAR). A szülői adenovírusból kitörölték az E1 szabályozó fehérje génjét, amelynek helyére beépíthető a kifejezni kívánt antigénfehérje génje. A rekombináns vírus szaporodásához a szövettenyésztet sejtjeibe transzfektálva, így azok által termelve szolgáltatják az E1 fehérjét. Mivel az E1 nélkülözhetetlen a vírus produktív szaporodásához, de a génje nincs jelen a szövettenyésztetben képződött vírusrészecskékben, ezek állatba vagy emberbe oltva, és ott a célsejtbe jutva nem képesek szaporodni. A megfelelő promotérral rendelkező transzgén leíródása azonban aktiválja a gazda sejtet és humorális immunrendszerét is. A MERS S fehérjét expresszált vektort viszonylagos sikerrel tesztelték tevékben a vírus ellen. A vakcinázás csökkentette a vírusürítést és a fertőzés tüneteit idősebb állatokban. A fiatalabb, előzetesen szeronegatív tevék azonban sokkal gyengébben reagáltak az oltásra, mint az idősebb állatok (3). Humán egyes fázisú kísérletben a vakcina nagy adagban is biztonságosnak bizonyult: T-sejt immunválasz volt kimutatható az összes oltott résztvevőben, míg szerológiai áthangolódás történt a 90%-okban. Egyszeri oltás után azonban még a legnagyobb dózist kapott csoport tagjainak is kevesebb mint felében (4/9) jelentek meg neutralizáló ellenanyagok (46).

A másik vektor a módosított Ankara vakcína vírus (MVA), amelyet csirkefibroblaszthoz adaptáltak, ezért emlőssejtbe jutva képtelen produktív szaporodásra. Ennek ellenére számos, a vektorban expresszált transzgén (pl. influenza HA, *M. tuberculosis* 85A) erősen immunnogénnek és protektívnek bizonyult emlősökben végzett klinikai kísérletekben (152). A MERS S fehérjét expresszált vektor tevékben nyálkahártya-immunitást indukált, és szignifikánsan csökkentette a MERS-vírus ürítését a ráfertőzött állatokban (55). Az első humán kísérletek mérsékelt eredményt hoztak. A vakcina biztonságosnak tűnik, azonban neutralizáló ellenanyagok csak a kísérletben résztvevők 48%-ában voltak kimutathatóak, és bennük is gyors csökkenés volt tapasztalható két héttel a második oltás után (71).

NUKLEINSAV-VAKCINÁK

A nukleinsav-vakcinák lényegében hasonló elven működnek mint a vektorvakcinák, tehát a vírus fehérjéit vagy protektív epitópjait fejlesztik ki, csak nem vírusok, hanem „meztelen” RNS- vagy DNS-konstrukciók segítségével. A kilencvenes években nagy reményekkel indult a DNS-vakcinák fejlesztése rágcsálókban, azonban ezidáig nem sikerült a technológiát adaptálni nagyobb testű emlősökre. A ma forgalomban lévő engedélyezett, és valóban hatékony DNS-vakcinák a pisztrángokat és lazacokat megbetegítő járványos vérvérképzőszervi elhalás vírusa és a lazacok 3-as alphavírusa (salmonid alphavirus-3) ellen készültek (27). A jelenlegi legnagyobb nehézséget emlősökben

a nukleinsav hatékony bejuttatása jelenti a célsejtekbe, amely vagy elektroporációval, vagy pozitív töltésű lipidekkel, ill. szintetikus polimerekkel történik. Nagy hatékonyságú DNS-bejuttatás ugyanakkor oltásbiztonsági problémákat is eredményezhet (inzerációs mutagenézis miatti daganatképződés). Ennek ellenére a SARS-CoV-2 újra lendületet adott a nukleinsavalapú vakcinafejlesztésnek (több mint 20 projekt) (16), és az angol kormány kiemelten támogat egy ilyen programot, amelynél a klinikai kísérletek kezdetét júniusra ígérik. A vakcinajelölt egy önreplikálódó RNS- (self-amplifying RNA [sa-RNS]) platformon alapul, amelyik a teljes S fehérjét expresszálja. Az saRNS előnye, hogy a sejtbe jutva a transzgén (ebben az esetben S fehérje) átírása mellett replikálódni is képes, mivel hordoz egy alfavírus-eredetű replikázgént. A replikációs képesség miatt sokkal nagyobb transzgén-kifejeződés érhető el saRNS-sel, mint nem replikálódó RNS-sel. Influenza-hemagglutininnal végzett összehasonlító vizsgálatok szerint a nem replikálódó RNS-konstrukcióhoz képest (80 µg) 64-szer kevesebb (1,25 µg) saRNS-t kellett egerekbe oltani, hogy teljes védelmet adjon influenzavírus-ráfertőzés ellen (151). Az RNS-alapú vakcináknál nem kell tartani inzerációs mutagenézistől, és mivel *in vitro* rendszerben enzimatikusan szintetizálódnak, ezért a mikrobiális szennyeződés veszélye is elhanyagolható.

A teljes S fehérjét kifejező RNS-vakcina emberi kipróbálásával kapcsolatban egyelőre nagyon biztatóak az eredmények

A napokban tették közzé az első, nem replikálódó RNS-sel (mRNA-1273) végzett 1-es fázisú, még nem befejezett klinikai kísérlet első eredményeit, amelyek nagyon biztatónak tűnnek. A három adagban (25 µg, 100 µg, 250 µg) kétszeri oltással (1. és 29. nap) im. beadott, lipid-nanopartikulumba csomagolt, SARS-CoV-2 S proteint kódoló mRNS két héttel a második oltás után ugyanolyan szintű anti-S-ellenanyagszintet váltott ki a 25 µg dózist kapott páciensekben, mint amelyet konvalescens fázisú (a betegségből felgyógyult) betegek szérummintáiból lehet mérni. Az ebben az időpontban mért, 100 µg-t kapott kísérleti alanyok ($n = 15$) anti-S-ellenanyagszintje szignifikánsan meghaladta ezeket az értékeket. Mindkét csoportból 4-4 résztvevő neutralizálóellenanyag-szintjét is megmérték *in vitro* plakkredukciós módszerrel. Ezek az értékek is megegyeztek vagy meghaladták a konvalescens fázisú szérumokból mért értékeket. A kísérletben eddig a vakcinázások során általánosan előforduló bőrpíron kívül más aggodalomra okot adó mellékhatást nem tapasztaltak. (<https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-positive-interim-phase-1-data-its-mrna-vaccine>).

ÉLŐ, LEGYENGÍTETT VÍRUST TARTALMAZÓ VAKCINÁK

A leggyorsabb eredmények egy új kórokozó elleni vakcinafejlesztés során alegységvakcinákkal, teljes, inaktivált vírusokkal vagy vírusvektoron alapuló vakcinák létrehozásával érhetőek el. Azonban az ilyen vakcinák sok esetben elégtelennek bizonyulnak a coronavírus-fertőzések megfékezésére, mivel általában gyenge sejtes és nyálkahártya-immunitást indukálnak, a hatásukra létrejövő neutralizáló ellenanyagok pedig viszonylag rövid életűek, néha pedig kóros reakciókat, pl. eoshinophiliát válthatnak ki.

Ezzel ellentétben az élő, legyengített (attenuált) vírust (modified live virus, MLV) tartalmazó vakcinák általában immunogénebbek, mint a nem replikálódó vírustörzseket tartalmazó vakcinák. Ennek oka, hogy képesek megjeleníteni a majdnem teljes natív virális antigén-repertoárt, és ezeket az antigéneket a természetes fertőzéshez nagyon hasonló módon mutatják be az immunrendszernek.

A humán coronavírusok több nsp-jéről (nsp1 [interferon antagonist], nsp3 [egyik doménja ADP-ribóz-1-foszfátáz enzim] és nsp16 [ribóz 2-O-metiltranszferáz]), és járulékos fehérjeiről (pl. SARS 3a) tudják, hogy mutációjuk attenuációval jár, és a mutánsok valószínűleg felhasználhatók MLV-vakcinák előállítására (42, 43).

A legnagyobb probléma az ilyen vakcinákkal, hogy a természetes úton (szövettenyésztési passzálassal) készült MLV-k akár több pontmutációt hordozva is

Az élő, legyengített vírustörzsek esetében fennáll a kórokozó képesség visszanyerésének esélye

viszonylag nagy eséllyel revertálódhatnak (visszaalakulhatnak) virulens vírussá. Ami a coronavirusok esetében különösen aggasztó, hogy coronavirus-MLV-k bizonyítottan képesek a szövettenyészetben való passzálásuk során vagy akár *in vivo* olyan mutációkat összeszedni, amelyek pótolják az attenuáció során delécióval kiejtett virulenciafaktorok funkcióját (konverzió). Az E gén coronavirusokban egy olyan, ún. viroporint kódol, amelynek funkciója az intracelluláris kalciumion-koncentráció vírusreplikáció szempontjából kedvező szabályozása a fertőzés során. SARS és MERS vírusokban ez egy virulenciafaktor, a kalciumcsatorna aktivitásának nagy szerepe van az inflammaszómák aktiválódásában és az ehhez kapcsolódó súlyos gyulladás kiváltásában a tüdőparenchymában. Az ioncsatorna-aktivitás pontmutációval vagy delécióval való megszüntetése attenuálja a SARS-vírust. Az E fehérje azonban a karboxi-végén hordoz még egy másik funkcionális domént is, az ún. PBM-et (PDZ binding motif, PDZ-kötő motívum), amely elméletileg legalább 400 olyan sejtfehérjéhez képes kapcsolódni, amelyek rendelkeznek PDZ-doménnel. Ennek a doménnek az eltávolítása vagy megváltoztatása a kalciumcsatorna-aktivitástól függetlenül szintén attenuálja a vírust. Az E fehérjétől megfosztott vírussal végzett kísérletek részleges vagy majdnem teljes védelmet nyújtottak egérmodellben virulens SARS-CoV-ráfertőzés ellen. Azonban az E-deletált vírus sem szövettenyészetben, sem egerekben passzálva nem bizonyult stabilnak. A passzálások során több olyan változat jelent meg, amelyek visszanyerték virulenciájukat. A különböző konvertáns változatok szekvenálásával PBM-doméneket találtak két olyan vírusfehérjében (M és 8a) is, ahol azok eredetileg nem is fordultak elő (65).

Ez a példa nem jelenti azt, hogy minden deletált funkció helyreállítható coronavirusokban, de felhívja a figyelmet arra, hogy nagyon körültekintő vizsgálatokat kell végezni, mielőtt MLV-coronavirusokkal vakcináznánk embereket. A reverzió és konverzió esélye több funkciót érintő célzott mutációk alkalmazásával csökkenthető, azonban ezek halmozása olyan titercsökkenést eredményezhet, ami megakadályozza, hogy vakcinaként egyáltalán számításba vegyék a mutánst, vagy pedig az immunogenitás csökkenéséhez vezetnek. Természetesen minden előállított mutáns egyedi immunológiai és biztonsági vizsgálatot igényel, ami idő- és pénzigényes. Nem véletlen, hogy jelenleg csak két, kodon-deoptimalizáción alapuló kutatási stádiumban levő MLV fejlesztése folyik a SARS-CoV-2 ellen (<https://milkeninstitute.org/covid-19-tracker>).

Valószínűleg az első, biztonságos és kellően hatékony SARS-CoV-2 elleni vakcinára még sokat kell várni

Áttekintve az eddigi állati és humán coronavirus-vakcinákkal szerzett tapasztalatokat, nincs sok okunk abban reménykedni, hogy a SARS-CoV-2 elleni hatékony vakcina kifejlesztése gyors folyamat lesz. Habár a coronavirus elleni vakcinák képesek csökkenteni a vírus szaporodását és a betegség tüneteit – tudomásunk szerint – mindeztől egyetlen humán vagy állati coronavirus elleni vakcina vagy vakcinajelölt sincs, amely a gyakorlatban vagy ráfertőzési kísérletekben nagy hatékonysággal megakadályozná a vakcinázott állatok fertőződését és/vagy a vírusürítést, noha néhányuk jelentősen csökkenti a morbiditást és a mortalitást is. Feltételezhető, hogy az első engedélyezett SARS-CoV-2 elleni vakcinák csak korlátozott védelmet fognak nyújtani a vírus ellen, hasonlóan a jelenleg forgalomban lévő influenzavakcinákhoz. Forgalomba hozataluk idejét, hatékonyságuk fokát jelenleg lehetetlen megjósolni, de az szinte biztosnak látszik, hogy az első vakcina nem lesz másfél évnél előbb elérhető, és az is nagy kérdés, hogy akkor majd mennyi ember számára. Emiatt – figyelembe véve a SARS-CoV-2 fertőző képességét és jelenlegi elterjedtségét – egyáltalán nem zárható ki, hogy a vírus endémiássá válik a humán populációban. Amennyiben ez így történne, a hatékony vakcina hiányában a betegség kezelésében nagy szerephez juthatnak különböző, jelenleg fejlesztés alatt álló farmakoterápiás szerek.

PASSZÍV IMMUNTERÁPIA

HYPERIMMUNGLOBULIN-KEZELÉS

COVID-19-betegeken végzett klinikai vizsgálatok azt bizonyítják, hogy a betegekben mérhető IgM- és IgG-szint erősen korrelál a betegség súlyosságával (77). Ezért a súlyosabb tüneteket mutató betegek konvaleszcens szérumában általában nagy mennyiségű neutralizáló anti-S ellenanyag jelenik meg, amely elvileg alkalmassá teheti ezeket és az ebből tisztított ellenanyagokat arra, hogy hyperimmunglobulin-kezelésre használják őket (76).

A médiában számos hír hallható arról, hogy ilyen kezeléseket sikerrel alkalmaztak több országban is (pl. Magyarország, Kína, Olaszország), és COVID-19-betegek esetében a hyperimmunglobulin-kezelés csökkentette a halálozási arányt és a kórházi kezelés idejét. Nincs okunk ebben kételkedni, azonban az igazsághoz tartozik, hogy eddig egyetlen randomizált, placebo-kontrollal alátámasztott összehasonlító vizsgálat eredményeit sem közölték, amely egyértelműen bizonyítaná az ilyen kezelések hatékonyságát. Egy kontroll nélkül, kis létszámon ($n = 6$) végzett konvaleszcensplazma-transzfúziós klinikai kísérlet megerősíteni látszik a hyperimmunglobulin-kezelés jótékony hatását COVID-19 esetében is (166), míg egy publikált adatokon alapuló átfogó metaanalízis (8 vizsgálat, 32 páciens) nagyon csekély megbízhatóságúnak találta a konvaleszcens fázisú plazma jótékony hatására vonatkozó adatokat (146). Mivel jelenleg már 47 bejelentett, összehasonlító (ezek közül 22 randomizált kontrollokkal) kísérlet folyik a hyperimmunszérum-kezelés hatékonyságának vizsgálatára, ezért 1–2 hónapon belül erről sokkal több és megbízhatóbb adat áll majd rendelkezésre (146). Magyarországon a közlemény benyújtásáig négy beteget kezeltek ezzel a módszerrel.

Ennek a módszernek egy alternatív megközelítése lehet, hogy nagyállatokban (szarvasmarha, juh, kecske) termelik nagy mennyiségben, majd tisztítják a vírus S fehérjeje ellen indukált poliklonális ellenanyagokat (119). Immunizált lovak szérumából tisztított ellenanyagokkal is folynak kísérletek, amelyek jelenleg preklinikai stádiumban vannak (<https://milkeninstitute.org/covid-19-tracker>).

VÍRUSNEUTRALIZÁLÓ MONOKLONÁLIS ELLENANYGOK

Neutralizáló monoklonális ellenanyagok (monoclonal antibody, mAb) elméletileg hatékony eszközként szolgálhatnak egy SARS-CoV-2 elleni gyógyszer kifejlesztéséhez (124). Az eddig kipróbálásra került összes mAb az S fehérje ellen készült. Azok az ellenanyagok, amelyek hatékonyan képesek blokkolni az S fehérje receptorkötő doménje és az ACE2-receptor közti kapcsolat létrejöttét potenciális gyógyszerjelöltek lehetnek. Mind a SARS mind a MERS ellen tízes nagyságrendben fejlesztettek mAb-okat, amelyek gátolni képesek az S fehérje-receptor (ACE2, DPP4) kapcsolat létrejöttét (25, 162), ezek közül többet rágcsálómodellben is kipróbáltak, és viszonylag hatékonyak találtak (168). A legfrissebb adatok szerint már több fejlesztő cég is rendelkezik anti-SARS-CoV-2 mAb-okkal, amelyekkel az első fázisú klinikai kísérletek valamikor nyáron indulhatnak (<https://milkeninstitute.org/covid-19-tracker>).

Az Egyesült Államokban arra irányulnak költséges és munkaigényes kísérletek, hogy betegségen átesett páciensek T-memória- és B-lymphocytáiból megpróbálják meghatározni a SARS-CoV-2 elleni ellenanyagok szekvenciáit annak érdekében, hogy megtalálják a vírusfertőzés elleni leghatékonyabb variánsokat. Ezt a módszert sikerrel alkalmazták a Nyugat-nílusi láz kezelésében (82, 144). Egyik ilyen monoklonális ellenanyag már elkészült, a 47D11 a SARS-CoV-2 S fehérje receptorkötő doménjének konzervatív részéhez kötődik, és *in vitro* gátolja a vírus replikációját (153).

Fertőzőmikrobiológiai ágensekellen alkalmazott monoklonális ellenanyagokhasználatánál mindig reális veszély a "szökési" mutánsok (escape mutant) megjelenése.

A konvaleszcens savó-készítményekkel végzett kezelések kapcsán biztatóak az eredmények

Az S fehérje elleni monoklonális ellenanyagok képesek meggátolni a vírus receptorhoz való kapcsolódását

Elvileg az ilyen mutánsok szelektálódásának esélye csökkenthető, ha több, különböző mAb-ot használunk a vírus blokkolására. Habár a SARS-CoV-2 genetikailag viszonylag stabilnak tűnik, a SARS-vírussal végzett kísérletek mindenképpen óvatosságra kell, hogy intsenek bennünket. Előzetesen nagy reményeket fűztek két mAb alkalmazásához, amelyek a SARS-vírus S fehérje és az ACE2 illeszkedésénél elhelyezkedő két különböző epitópot ismertek fel, és széles spektrumú neutralizáló aktivitást mutattak különböző SARS-vírustörzsek ellen. Azonban sem egyedül, sem együttesen alkalmazva nem voltak képesek megakadályozni az escape-mutánsok megjelenését *in vivo* (132). Emiatt a különböző epitópotokat célzó, de ugyanazon funkcionális egységet gátló (pl. ACE2-RBD kapcsolódási pont) mAb-ok együttes alkalmazását biztonsági okokból jobb elkerülni, és olyan koktélt készíteni, amelyben minél több funkcionális egységet célzó és azok működését gátló mAb szerepel. Coronavírusok esetében ilyen célpontok lehetnek az S fehérjén belül az S1 domén RBD-n kívüli részei, pl. az N-terminális domén és az S2 domén neutralizáló epitópjai (3. ábra), vagy az E fehérje is (lásd korábban).

Habár nem ellenanyag, az oldható, rekombináns, humán ACE2 (rhACE2) is hasonló hatásmechanizmussal működik. A SARS-CoV-2 felületi glikoproteinjeihez kötődve kompetitív módon gátolja a vírus sejtfelületi ACE2-receptorhoz való kötődését (94). Ennek továbbfejlesztett változata egy fúziós fehérje, amely az ACE2-receptor extracelluláris doménjét humán immunglobulin Fc doménjéhez kapcsolva tartalmazza. Ennek a komplex fehérjének felezési ideje az rhACE2 két órájával szemben egy hét is lehet, így nem csak terápiás céllal, de megelőzősképpen is lehet használni. A fúziós fehérje a már említett rhACE2 molekula előnyei mellett az Fc doménon keresztül indukálja a dendritikus sejtek, macrophagok és NK-sejtek antivirális aktivitását (72, 165). Magyarországon is zajlik egy ilyen elven működő gyógyszer fejlesztése, amiről cikksorozatunk előző részében már beszámoltunk.

TÜNETCSÖKKENTŐ ELLENANYAGOK

Számos gyógyszergyártó bejelentette, hogy más betegségekre fejlesztett, gazdafehérjékhez kötődő (tehát nem vírusspecifikus) ellenanyagait fogja vizsgálni, amelyek potenciálisan enyhíthetik a COVID-19 tüneteit (pl. tüdőgyulladás, citokinvihar), és ezáltal csökkenthetik a kórházi kezelés időtartamát és a halálozások számát. Néhányat ilyen gyógyszert bemutatunk a legígéretesebbek közül:

Ahogy az azt cikksorozatunk első részében részletesen bemutattuk, az IL-6-nak és receptorainak kulcsszerepe van a SARS-CoV-2-fertőzés során megfigyelt macrophag-aktivációban, valamint az általuk kontrollálatlanul termelt, nagy mennyiségű citokin felszabadulásában (citokinvihar) (9).

Sarilumab: humán IgG1 mAb, amely a szolubilis és a membránhoz kötött interleukin 6 receptorokhoz (IL-6R) kötődve meggátolja ezek aktiválódását (81). A hazánkban is engedélyezett *tocilizumab* hasonló elven működik, kedvezően befolyásolta a vér oxigénellátottságát, a tüdőgyulladás kórfejlődését, a lázat, valamint fehérvérsejtszámot.

Egyéb IL-6-gátlók (*siltuximab*), valamint az IL-1-gátló *anakinra* (nem ellenanyag, hanem humán interleukin 1 receptor antagonist protein egy módosított formája) és a TNF- α -gátló *adalimumab* is kipróbálás alatt állnak.

Bevacizumab: angiogenezis elleni szer, amely az érrendszeri endothel növekedési faktor A-hoz (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) kötődve fejti ki hatását. Colorectalis, petefészek-, vese- és agydaganatok kezelésében hatásos. A VEGF-A gátlása jelentősen csökkenti az érfalak átjárhatóságát, ezért tüdőoedema kezelésére akarják használni heveny és kritikus állapotú COVID-19-betegek esetében (49).

Számos, más betegségekre fejlesztett ellenanyag képes lehet a COVID-19 tüneteit csökkenteni

Az *eculizumab* ellenanyagot eredetileg az időszakosan jelentkező éjszakai vérfestékvizelés (paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria) kezelésére engedélyezték. Az ebben a betegségben szenvedők vörösvértestjeinek membránja fokozottan érzékeny a páciens saját komplementrendszerére, ami vörösvérsejtek líziséhez és trombózishoz is vezethet. Az ellenanyag a C5-ös komplementfaktorhoz kötődve gátolja a membránkárosító komplex (membrane attack complex) aktivitását (54). Úgy tűnik, hogy a súlyos tüneteket mutató COVID-19-betegek legalább egy részében a mikroerek sérülései a komplementrendszer, és specifikusan a membránkárosító komplex aktiválása miatt jönnek létre. Ennek az ellenanyagoknak az alkalmazásával tehát szintén érsérüléseket akarnak kezelni/megelőzni súlyosan beteg fertőzöttekben. Az ellenanyaggal végzett első klinikai kísérletek, amelyeket négy, súlyos tüdőgyulladást vagy heveny légúti distressz szindrómát mutató COVID-19-betegen végeztek, rendkívül biztatóak. A kezelés hatására gyors csökkenés állt be a gyulladási markerek szintjében, és mind a négyen két héten belül felépültek (38).

Az *emapalumab* specifikusan kötődik az interferon γ -hoz. Eddig ezt az ellenanyagot hemophagocytás lymphohistiocytosisok kezelésére engedélyezték. Az ilyen betegek csökkent citotoxikus aktivitása a célsejtek eliminációjának zavarához, ennek következtében a macrophagok és T-lymphocyták folyamatos és kontrollálatlan aktivációjához, és túlzott citokintermeléshez (köztük INF γ) vezet (4). Mivel az INF γ -túlermelés is valószínűleg szerepet játszik a COVID-19-indukált citokinvihar kialakulásában, ezért logikusnak tűnik klinikai kipróbálása COVID-19-betegeken. Óvatosságra int azonban az interferon- vagy citokinalapú kezelésekkel, hogy összetett hatásmechanizmusuk az idegrendszert is érinti és más, súlyos betegségeknél (pl. melanoma) az interferonkezelések mellékhatásaként súlyos mentális zavarokat (pl. öngyilkossági hajlam) tapasztaltak (96).

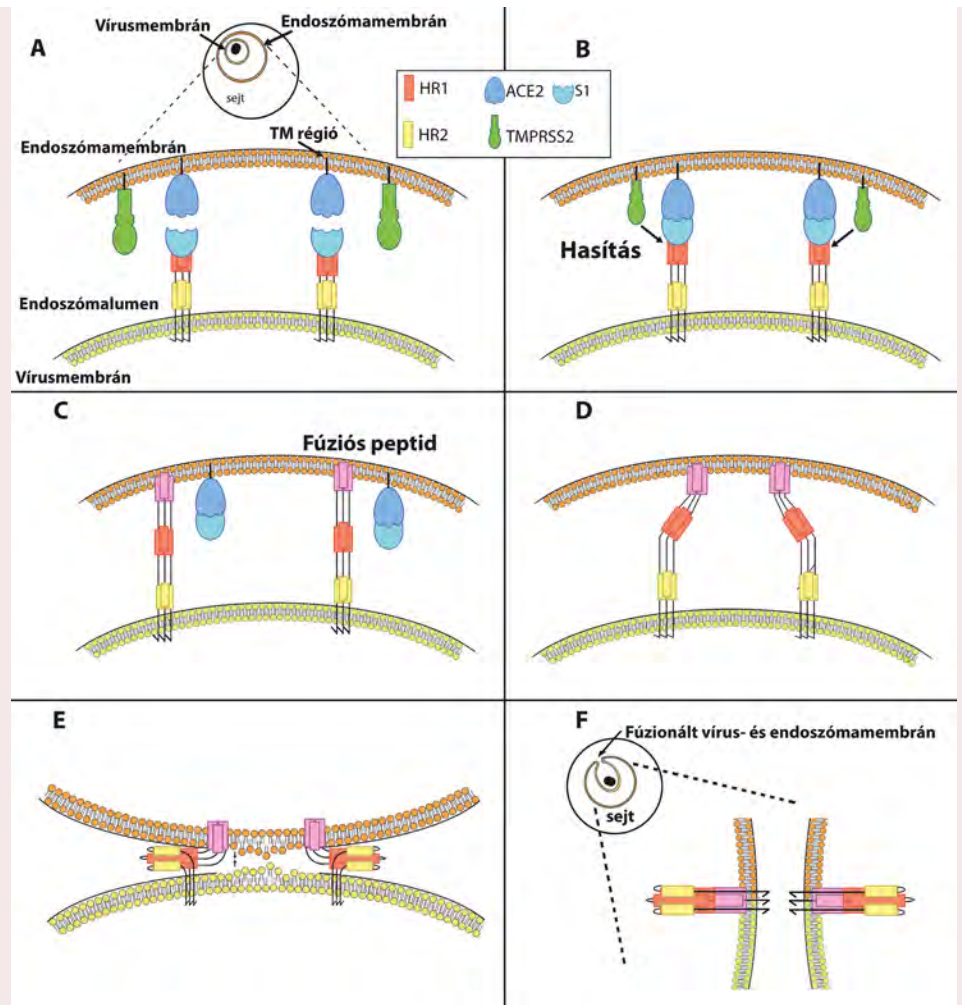
MEMBRÁNFÚZIÓT GÁTLÓ PEPTIDEK

Szoros értelemben a membránfúziót gátló peptidek alkalmazása sem tekinthető immunterápiának, de mivel hatásmechanizmusuk az ellenanyagokhoz hasonlóan specifikus kötődésen alapul, ezért itt tárgyaljuk őket.

Az S fehérje homotrimer szerkezetében az S2 alegység első heptádismétlődései (HR1) erősen konzervált hidrofób barázdákat képeznek, amelyek képesek erősen kötődni a második heptádismétlődés (HR2) aminosavjaihoz. A két heptádismétlődés kötődése a membránfúziós folyamat során alakul ki egy konformációváltozás eredményeként (4. ábra). A létrejövő spirális, hatszálú köteg (6-HB) miatt a fúziós peptid (sejtmembránba merülve) és a transzmembrán régió (vírusmembránban) távolsága megrövidül, amely elősegíti a vírusburok és a sejtmembrán közelítését, a fúzió létrejöttét, és ezen keresztül a vírus bejutását a sejtbe. Számos, a coronavírusokhoz hasonló fúziós fehérjével (Class I) rendelkező burkos vírusnál (HIV-1, Ebola, Nipah stb.) kimutatták, hogy a HR2-szekvencia alapján szintetizált peptidek hozzákötődnek a HR1-heptád ismétlődésekhez, és gátolják a membránfúziót és a vírus bejutást (161).

Coronavírusok ellen sikerült olyan széles spektrumú fúziós inhibitort (EK1) fejleszteni, amely *in vitro* gátolta legalább öt coronavírus szaporodását, míg egérmódelben intranasalisan alkalmazva blokkolta a HCoV-OC43- és a MERS-CoV-fertőzést is. A peptid koleszterinkonjugált, továbbfejlesztett változata (EK14C) mindössze 4,3 nM koncentrációban hatékonyan blokkolta a SARS-CoV-2 fertőzést *in vitro*, míg *in vivo* intranasalisan alkalmazva, mindössze 0,5 mg/kg koncentrációban képes volt megvédeni az egereket a HCoV-OC43-fertőzéstől (160). Ezek az adatok arra utalnak, hogy az EK14C, vagy annak továbbfejlesztett változata, egyedül, vagy neutralizáló mAb-okkal kombinálva hatékony gyógyszerkomponens lehet.

A membránfúzió gátlásával a vírus nem képes bejutni a célsejtekbe



4. ÁBRA. A SARS-CoV-2 membránfúziójának folyamata

A: A vírusmembrán (sárga) S fehérjékkel, míg az endozómamembrán (barna) receptorokkal (ACE2) és TMPRSS2-proteázokkal ábrázolva; B: A furinproteáz által már aktivált (hasított) S fehérje kötődik az ACE2-receptorhoz, és a TMPRSS2-proteáz lehasítja az S1 alegységet; C: A hasítások és az endoszomális pH-csökkenés okozta konformációváltozások az S2 domén fúziós peptidjének endoszómamembránba merülését váltják ki; D: A két homotrimer alkotta heptádismétlődéses (HR1 és HR2) régió egymással kölcsönhatásba kerülve újrendeződik, az S2 domén megrövidül; E: A HR1 és HR2 α -héliceiből egy stabil 6 szálú szerkezet képződik, amelynek eredményeként a vírus- és az endoszómamembrán egymáshoz közelebb kerül és destabilizálódik; F: A destabilizálódott membránok fuzionálnak, és a víruszmagja, benne a genomális RNS-sel a citoplazmába kerül

FIGURE 4. Graphical model of SARS-Cov-2 membrane fusion

A: Viral (yellow) and endosomal target membrane (brown) with viral S proteins, ACE2 receptors and TMPRSS2 proteases; B: The earlier activated (cleaved by furin proteases) S proteins bind to the ACE2 receptors and are cleaved by the TMPRSS2 proteases that lead to S1 subunit separation; C: Followed by endosomal pH-drop-induced conformational changes, fusion peptides are inserted into target membrane; D: The restructuring and interaction of the two heptad repeats (HR1 and HR2) shorten the length of S2 domain; E: From the two heptad repeats a stable antiparallel six-helix bundle is formed, as a consequence the membranes are drawn together leading to membrane destabilization; F: Destabilized membranes fuse and the viral RNA genome in the core is transferred to the cytoplasm

FARMAKOTERÁPIÁS KEZELÉSEK, VÍRUSELLENES, CITOKINGÁTLÓ SZEREK

A COVID-19-betegség lefolyása jelenlegi ismereteink szerint három szakaszra osztható. A fertőzés korai időszaka eltérő súlyosságú légúti vagy emésztőszervi tünetekkel és lázzal jár, majd ezt követően, a második szakasz során tüdőgyulladás alakul ki. Ebben a szakaszban a vírusellenes kezelés elsődleges fontosságú lehet. Az első két szakaszt követheti a harmadik, a szisztémás gyulladás és a citokinvihar szakasza, amelyre jellemző a láz, csökkent vörsejtszámok, máj- és lépmegegyesültség, magas ferritin, C-reaktív protein (CRP), D-dimer és több citokin (TNF- α , IL-2, IL-6, IL-7, G-CSF, kemokinek) jelentősen megemelkedett szintje. Ebben a fázisban a gyulladáscsökkentő szerek alkalmazása is szükséges lehet annak érdekében, hogy ne alakuljon ki a több szervet (tüdő, szív, máj, vese, idegrendszer, csontvelő) érintő, gyakran halálos, sokszervi elégtelenség.

Ugyan a SARS-CoV-2 elleni célzott gyógyszerfejlesztés a világ számos pontján megkezdődött, egy potenciálisan hatékony új szer kifejlesztése, tesztelése és engedélyezése éveket vehet igénybe. Ezen, ún. második generációs gyógyszerek helyett ezért a figyelem az első generációs hatóanyagokra irányul, amelyek már – más indikációval ugyan, de – engedélyezett vegyületek. A gyógyszer-repozíció – egy ismert gyógyszernek jelenlegi alkalmazásától eltérő új terápiás hasznosítása – számos előnnyel jár. Egy repozíciós gyógyszer bevezetésének idő- és költségigénye, valamint kockázata jóval kisebb, mint egy új készítmény engedélyeztetési eljárása. Ennek magyarázata, hogy ezeknek a vegyületeknek az ártalmatlanságát és biológiai jellemzőit hosszú, akár több évtizedes terápiás tapasztalat támasztja alá.

VÍRUSELLENES SZEREK**Virális RNS-polimeráz-gátlók**

A SARS-CoV-2 elleni legígéretesebb vegyületek közül az Ebola ellen kifejlesztett, iv. infúzióban alkalmazandó remdezivir és az influenzaellenes hatóanyag, a szájon át adható favipiravir tartoznak ebbe a csoportba. Mindkét gyógyszerrel kapcsolatosan egyre több információ kerül publikálásra, azonban hatékonyságuk minden kétséget kizáróan még nem bizonyított. Ennek (vagy ellenkezőjének) igazolására a világ számos pontján zajlanak nagy létszámú klinikai vizsgálatok.

A remdezivir (GS-5734) egy ún. pro-drug, amely nukleozidanalóg antivirális szerré (GS-441524) alakul a szervezetben. A hatóanyagot 2017-ben az Ebola-vírus ellen fejlesztették ki. *In vitro* és klinikai vizsgálatokban is hatékonynak bizonyult SARS-CoV és MERS-CoV ellen (122). A szer hatásmechanizmusa azon alapszik, hogy a SARS-CoV-2 RNS-függő RNS-polimeráz enzime és a vírus javító enzime is természetes nukleozidnak tekintik, így a vírus replikációja során beépül az újonnan szintetizált RNS-genomba. A beépült nukleozid érdekes módon tőle 5 nukleoziddal hátrább gátolja a további RNS-szintézist, így a vírus replikációját. A remdezivir biztonságos szer, ritkán átmeneti májkárosodást válthat ki. A rezisztencia kialakulásának gyakoriságáról még nincs információnk, de egérhepatitis vírus esetében már leírtak rezisztenciát a szerrel szemben. A szert sikeresen alkalmazták Ebola-vírussal fertőzött páciensen (62). Rézuszmaimok kísérleti SARS-CoV-2-fertőzésében alkalmazva a remdezivir jelentős javulást eredményezett a klinikai tünetek és a bronchoalveolaris folyadék citológiai képének tekintetében (157). Az emberi klinikai vizsgálatok eredményei között azonban még vannak ellentmondások.

Az első amerikai COVID-19-esetben kedvező eredményekről számoltak be a remdezivirrel kapcsolatosan, annak ellenére, hogy a páciens súlyos tüdőgyulladás tüneteit mutatta (59). Egy, a gyártó által támogatott, 53 főn elvégzett kísérlet adatai alapján a remdezivir alkalmazása hozzávetőleg 70 százalékban volt hatékony, azonban komoly mellékhatásai lehetnek pl. a vesére nézve (53). Egyelőre – sajtóhírek alapján – a Chicagói Orvostudományi Egyetem két harmadik fázisú

A remdezivir beépül a replikáló vírus-RNS-genomba és meggátolja a további nukleinsav-szintézist

A remdezivir feltehetőleg rövidíti a felépülési időt és csökkenti a mortalitást, de ezt nem minden vizsgálat tudta igazolni

klinikai vizsgálatot folytatott 125 COVID-19-cel érintett beteg önkéntesen, akik közül 113 állapota volt súlyos. A betegek többsége meggyógyult, csupán ketten veszítették életüket. Ez annak fényében kiváló eredménynek tűnhet, hogy az eddigi adatok alapján a kritikus állapotú betegek átlagosan 15%-a nem élte túl a COVID-19-et.

Az eddigi legátfogóbb klinikai vizsgálat eredményei 2020. április 29-én jelentek meg. A vizsgálatba 237 önkéntest vontak be, akik közül 158 remdezivirkezelést, 79 placebo kapott. Az eredmények értékelésével nem sikerült a remdezivir klinikai hatásosságát bizonyítani, azonban a kezelt betegek felépülési ideje tendenciájában (de nem szignifikánsan) rövidebb volt. A mellékhatások előfordulása nem volt szignifikánsan több a kezelt, mint a placebo csoportban (66%, ill. 64%) (156).

Az Egyesült Államokban mindeközben zajló ún. Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT) szerint a 10 napig, naponta iv. adott remdezivir 31%-kal rövidítette le a felépülési időt ($p < 0,001$), 15 napról 11 napra csökkentve azt. A mortalitás (nem szignifikánsan) 11,6%-ról 8%-ra csökkent a kezelt csoportban. A kedvező eredmények miatt az USA élelmiszer- és gyógyszerfelügyelete (FDA) 2020. május 2-án engedélyezte a remdezivir használatát súlyos klinikai tüneteket mutató koronavírus-fertőzöttek gyógyítására. Hazánk is részt vesz a remdezivir klinikai kipróbálásában. A hatóanyag állatgyógyászati relevanciája, hogy a remdezivir aktív metabolitja, a GS-441524 kifejezett hatékonyságot mutatott a macskacoronavírus által okozott fertőző hashártyagyulladás (FIP, lásd korábban) ellen (103).

A favipiravir szintén nukleozidanalóg, amelyet pandémiás influenza ellen fejlesztettek ki. A szer a vírusok RNS-függő RNS-polimerázát gátolja azáltal, hogy a molekula sejten belül foszforibozilált, aktív változatát, a favipiravir-ribofuranozil-5'-trifoszfátot-ot a víruspolimeráz-enzim megköti, így az inaktiválódik. További lehetőség, hogy végzetes mutációkat okozva életképtelen vírusok kialakulásához vezet (48). Hatékony a legtöbb, más szerre rezisztens influenzavírus ellen, továbbá számos egyéb RNS-vírus ellen is. A szer teratogén (magzatkárosító) hatása miatt terhes nőknél nem alkalmazható. Gyermekek esetében az ártalmatlanság nem igazolt, ezért szoptató anyáknak és gyermekeknek nem adható. Leggyakoribb mellékhatásai (kb. 5% eséllyel) a hasmenés és a vérplazma húgysavsztintjének a növekedése. Emellett - ritkábban - májenzimszint-emelkedéseket is tapasztaltak. Egy Kínában, nyolcvan betegen elvégzett klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy a favipiravirral kezelt esetekben a gyógyulás gyorsabb, és mellékhatásoktól mentes volt. Egy másik, 250 beteget magában foglaló klinikai vizsgálatban a favipiravir jelentősen csökkentette a láz és a felső légúti tünetek idejét (22). Ebben a vizsgálatban a kontrollcsoport umifenovir-kezelésben részesült, amelynek hatásosságát eddigi vizsgálatokban nem sikerült igazolni (79). QINGXIAN és mtsai a favipiravir hatékonyságát 80 fős klinikai vizsgálatban lopinavir-ritonavir (kontrollcsoport) kombinációval hasonlították össze. A favipiravirt azonban inhalációs interferon- α -kezeléssel kombinálták, amely árnyalja az eredmények hasznosíthatóságát. A favipiravir + interferon csoportban az átlagos vírusürítés ideje 4 nap volt, míg a kontrollcsoportban 11 nap. A mellkasröntgen-vizsgálati eredmények javulása is szignifikáns volt, 91,43% a kezelt, míg 62,22% a kontrollcsoportban (109).

Vírusproteáz-gátlók

A SARS-CoV-2 replikációjáért felelős enzimeket a vírus genomja poliprotein formájában kódolja, ebből a proteáz enzimek szabadítják fel a biológiailag aktív fehérjéket. A különböző proteázinhibitorok a vírus replikációját tehát elméletileg gátolhatják. A két fő proteáz, a papain-like proteáz és a 3CL virális proteáz (3CL^{pro}) enzim közül elsősorban utóbbit tartják kedvező célpontnak. Az eddigi kísérleti adatok azonban arra utalnak, hogy a HIV, SARS-CoV és MERS-CoV esetében hatásosnak bizonyult virálisproteáz-gátlók,

A favipiravir gátolja a vírus RNS-függő RNS-polimeráz enzimét, ezáltal a genom-replikációt

mint a *lopinavir* és *ritonavir* klinikai tesztekben nem bizonyultak hatékonyak SARS-CoV-2 ellen (131). ZHANG és mtsai azonban röntgen-krisztallográfiás meghatározással azonosították a 3CL^{pro} natív szerkezetét, így megnyitva az utat új, specifikus proteázgátlók fejlesztéséhez. Peptidomimetikus α -ketoamidok fejlesztésével a szerzők meg is kezdték vizsgálataikat, amelyek közül az egyik kifejezett tüdőtropizmust mutatott, így inhalációban való alkalmazásának létjogosultságát feltételezik (167).

Nukleárisimport-gátlók

Az *ivermektin* a makrociklikus laktonok csoportjába tartozó, ún. endektocid antiparazitikum, amely az importin α/β útvonal gátlásán keresztül gátolja egyes sejt- és vírusfehérjék sejtmagba jutását. Fonálféreg és ektoparazitaelenes hatása mellett antivirális hatása is van. A HIV-1 integráz fehérjéjének, és az importin (IMP α/β 1) heterodimerjének kapcsolatát gátolja, így képes megakadályozni a vírusgenom sejtmagba jutását és ezáltal a replikációt (163). A Dengue-láz és a Nyugat-nílusi láz vírusa ellen is hatékonyan bizonyult, mikromoláris koncentrációban. Egy friss tanulmány szerint a SARS-CoV-2 replikációját 5000-ed részére volt képes lelassítani (17), vélhetően gátolva valamely, eddig nem azonosított vírusfehérjének az IMP α/β 1-hez való kötődését. A hatékony koncentráció azonban a kísérletekben mintegy 35-ször nagyobb volt, mint az emberi plazmában mérhető ivermektin-koncentráció, a más orvosi célra engedélyezett dózis szedése esetén (120). Emiatt nagy valószínűséggel további *in vitro* vizsgálatok lesznek szükségesek a szer SARS-CoV-2 elleni hatékonyságának klinikai kipróbálása előtt.

Membránfúzió-gátlók

Az autoimmun betegségek, valamint malária ellen alkalmazott, immunszuppresszív tulajdonságú *klorokin* és *hidroxiklorokin* SARS-CoV-2 elleni antivirális hatását *in vitro* kísérletekben igazolták. E hatásukat a vírus és a sejtmembrán fúziójához szükséges alacsony endoszómális pH megnövelésével érik el. Több klinikai vizsgálat történt e szerekkel önmagukban, vagy azitromicin antibiotikummal kombinációban az elmúlt hónapokban (50, 80, 164). Jóllehet e vizsgálatokat végzők szerint az eredmények a hidroxiklorokin hatásosságát támasztják alá, a kivételést számos kritika érheti, különösen a vizsgálatba bevont betegek csekély száma, a betegcsoport kiválasztása, a beválogatás módja és/vagy az alkalmazott dózis miatt. TRUMP elnök 2020. március 21-én határozottan javasolta ezen szerek használatát, valamint hazánk március végén megtiltotta a hidroxiklorokin-szulfát kivitelét az országból. Ugyanakkor, egy nemrégiben publikált amerikai vizsgálat (86) egyenesen hatástalannak minősíti a hidroxiklorokint, sőt megfigyelése szerint a halálozási arány még nőtt is a kezelt csoportban. E vizsgálat eredményei azonban szintén számos szempontból vitathatók, következtetése tehát éppúgy fenntartásokkal fogadható. Ugyancsak erősen kritizálható az a brazil klinikai vizsgálat (126), amelyben különösen nagy adagot alkalmaztak, továbbá nem vették kellően figyelembe a szer lehetséges veszélyes mellékhatásait, így nem meglepő, hogy bizonyos esetekben halálhoz vezető szívritmuszavar alakult ki, és a 440 emberen végzett vizsgálatot idő előtt le kellett állítani.

Az azitromicin széles spektrumú, makrolid típusú antibiotikum, amelyet elsősorban légzőszervi, ritkábban egyéb bakteriális fertőzések kezelésére használnak. Ezek mellett számos tanulmány szerint a szernek antivirális aktivitása is van, pl. a légúti fertőzések gyakori kórokozói, a rhinovírusok ellen (134). Ennek lehetséges magyarázata egyrészt a gyógyszer interferon-serkentő hatása, míg a SARS-CoV-2-fertőzések esetében a vírus ACE2-receptorhoz kötődésének gátlása (28).

A kézirat lezárását megelőző napokban jelent meg az eddigi legátfogóbb közlemény, amely világszerte hat kontinensen, 671 kórházban kezelt, összesen

Az ivermektin képes gátolni a a vírusgenom sejtmagba jutását, ezáltal megakadályozni a replikációt

Az eddigi adatok alapján a klorokin és a hidroxiklorokin nem váltotta be a hozzájuk fűzött reményeket

96 032 SARS-CoV-2-fertőzött beteg adatait dolgozta fel. A betegek közül 14 888 részesült (I) klorokin ($n = 1686$), (II) klorokin + makrolid antibiotikum ($n = 3783$), (III) hidroxiklorokin ($n = 3016$), ill. (IV) hidroxiklorokin + makrolid antibiotikum ($n = 6221$) kezelésben. Az adatok összesítésével és statisztikai feldolgozásával megállapították, hogy figyelembe véve a kimenetelt befolyásoló egyéb tényezőket is (életkor, nem, etnikum, kondíció, szív- és érrendszeri megbetegedések, cukorbetegség, tüdőbetegségek, dohányzás, immunszupprimált állapot és a COVID-19 alapvető súlyossága), valamennyi vizsgált kezelési forma szignifikánsan megnövelte mind az elhalálozás, mind pedig a kamrai ritmuszavarok megjelenésének kockázatát a kezelésben nem részesült betegek csoportjához képest (91). Az eredmények hatására a WHO leállította a hidroxiklorokinnel kapcsolatos kísérleteit.

A veleszületett immunitás fokozása

A természetes ölősejtek (natural killer, NK) az immunrendszer fontos elemei, amelyek a vírusfertőzésekre adott gyors választ teszik lehetővé (23). Számos gyógyszergyár daganatellenes, NK-alapú készítményeit veti alá klinikai vizsgálatoknak SARS-CoV-2-vel fertőzött betegekben.

A veleszületett immunitás serkentése által antivirális hatással rendelkező I-es típusú interferonok (interferon α -2a és -2b), amelyeket idült májgyulladások kezelésére engedélyeztek, gátolták a SARS-CoV és MERS-CoV szaporodását (122), azonban terápiás sávjuk rendkívül keskeny, nem megfelelő dózisban alkalmazva könnyen toxikussá válhatnak. A COVID-19 kezelésének hatékonyságára irányuló klinikai vizsgálatok már elkezdődtek.

Gyulladáscsökkentő szerek

Citokinjel-átviteli útvonalakat gátló szerek

A számos citokint gátló, ún. Janus-kináz (JAK) inhibitorok (baricitinib, tofacitinib) is ígéretesek, azonban ezen szerek esetlegesen erős immunszuppresszív hatása a kortikoszteroid-kezeléshez hasonlóan súlyosabb esetekben ronthatja a páciensek túlélési esélyeit (41).

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők szeretnék megköszönni PROF. RUSVAI MIKLÓSNak a kézirat soron kívüli, gyors és alapos lektorálását. Köszönjük SCHICHNIK KRISZTIÁNNak (coincolors.hu) a nyelvi lektorálásban, SZALA RICHÁRDnak és TAMÁS VIVIENNEK az ábrák megrajzolásában nyújtott segítségét. BALKA GYULA munkáját a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatta.

IRODALOM

1. ADDIE, D. – BELÁK, S. et al.: Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *J. Feline Med. Surg.*, 2009. 11. 594–604.
2. ADDIE, D. – HOUE, L. et al.: Effect of cat litters on feline coronavirus infection of cell culture and cats. *J. Feline Med. Surg.*, 2020. 22. 350–357.
3. ALHARBI, N. K. – QASIM, I. et al.: Humoral Immunogenicity and Efficacy of a Single Dose of ChAdOx1 MERS Vaccine Candidate in Dromedary Camels. *Sci Rep.*, 2019. 9. 16292.
4. AL-SALAMA, Z. T.: Emapalumab: First Global Approval. *Drugs*, 2019. 79. 99–103.
5. AYUDHYA, S. N. – ASSAVACHEEP, P. – THANAWONGNUWECH, R.: One world--one health: the threat of emerging swine diseases. An Asian perspective. *Transbound Emerg. Dis.*, 2012. 59. Suppl 1. 9–17.
6. BÁLINT, Á. – FARSANG, A. – SZEREDI, L. – ZÁDORI, Z. – BELÁK, S.: Recombinant feline coronaviruses as vaccine candidates confer protection in SPF but not in conventional cats. *Vet. Microbiol.*, 2014. 169. 154–162.
7. BÁLINT, Á. – FARSANG, A. – ZÁDORI, Z. – BELÁK, S.: Comparative *in vivo* analysis of recombinant type II feline coronaviruses with truncated and completed ORF3 region. *PLoS One*, 2014. 9:e88758.
8. BÁLINT, Á. – FARSANG, A. – ZÁDORI, Z. – HORNÁK, Á. – DENCSE, L. – ALMAZÁN, F. – ENJUANES, L. – BELÁK, S.: Molecular characterization of feline infectious peritonitis virus strain DF-2 and studies of the role of ORF3abc in viral cell tropism. *J. Virol.*, 2012. 86. 6258–6267.
9. BALKÁ GY. – BÁLINT Á. – CSÁGOLA A. – FARSANG A. – KISS I. – ZÁDORI Z.: A coronavirusok biológiája, különös tekintettel a SARS-CoV-2-re és a COVID-19-re. Irodalmi összefoglaló. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2020. 142. 259–277.
10. BENYEDA J. D. – RÁVAI G. – GAJÁCS G. – LÁZÁR I.: TGE-szerű megbetegedés előfordulása sertésállományainkban. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 1977. 32. 99–100
11. BENYEDA, Z. – MATÓ, T. – SÜVEGES, T. – SZABÓ, E. – KARDI, V. – ABONYI-TÓTH, Z. – RUSVAI, M. – PÁLYA, V.: Comparison of the pathogenicity of QX-like, M41 and 793/B infectious bronchitis strains from different pathological conditions. *Avian Pathol.* 2009. 38. 449–456.
12. BENYEDA, Z. – SZEREDI, L. – MATÓ, T. – SÜVEGES, T. – BALKÁ, G. – ABONYI-TÓTH, Z. – RUSVAI, M. – PÁLYA, V.: Comparative histopathology and immunohistochemistry of QX-like, Massachusetts and 793/B serotypes of infectious bronchitis virus infection in chickens. *J. Comp. Pathol.*, 2010. 143. 276–283.
13. BOILEAU, M. J. – KAPIL, S.: Bovine coronavirus associated syndromes. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 2010. 26. 123–146.
14. BRU, T. – VILA, R. et al.: Protection of chickens vaccinated with combinations of commercial live infectious bronchitis vaccines containing Massachusetts, Dutch and QX-like serotypes against challenge with virulent infectious bronchitis viruses 793B and IS/1494/06 Israel variant 2. *Avian Pathol.*, 2017. 46. 52–58.
15. BUONAVOGLIA, C. – DECARO, N. et al.: Canine coronavirus highly pathogenic for dogs. *Emerg. Inf. Dis.*, 2006. 12. 492–494.
16. CALLAWAY, E.: The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*, 2020. 580. 576–577.
17. CALY, L. – DRUCE, J. D. et al.: The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antivir. Res.*, 2020. 104787.
18. CARVAJAL, A. – ARGÜELLO, H. et al.: Porcine epidemic diarrhoea: new insights into an old disease. *Porcine Health Manag.*, 2015. 29. 12.
19. CAVANAGH, D.: Coronaviruses in poultry and other birds. *Avian Pathol.*, 2005. 34. 439–448.
20. CAVANAGH, D.: Severe acute respiratory syndrome vaccine development: experiences of vaccination against avian infectious bronchitis coronavirus. *Avian Pathol.*, 2003. 32. 567–582.
21. CHASEY, D. – CARTWRIGHT, S. F.: Virus-like particles associated with porcine epidemic diarrhoea. *Res. Vet. Sci.*, 1978. 25. 255–256.
22. CHEN, C. – ZHANG, Y. et al.: Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv preprint*
23. CHEN, J. – LAU, Y. F. et al.: Cellular Immune Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection in Senescent BALB/c Mice: CD4+ T Cells Are Important in Control of SARS-CoV Infection. *J. Virol.*, 2009. 84. 1289–1301.
24. CHEN, J. F. – FENG, L. et al.: Update on vaccines of porcine epidemic diarrhea virus. *Swine Ind. Sci.*, 2010. 12. 51.
25. COUGHLIN, M. M. – PRABHAKAR, B. S.: Neutralizing human monoclonal antibodies to severe acute respiratory syndrome coronavirus: target, mechanism of action, and therapeutic potential. *Rev. Med. Virol.*, 2012. 22. 2–17.
26. CRAWFORD, K. – MOGLER, M. et al.: Protective efficacy of a replicon particle vaccine in both naïve and previously exposed gilts against porcine epidemic diarrhoea virus. *Ann. Proc. Am. Assoc. Swine Veterinarians*, 2015. 212–213.
27. DALMO, R. A.: DNA vaccines for fish: Review and perspectives on correlates of protection. *J. Fish. Dis.*, 2018. 41. 1–9.
28. DAMLE, B. – VOURVAHIS, M. et al.: Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2020 Apr 17.
29. DASTJERDI, A. – CARR, J. et al.: Porcine Epidemic Diarrhoea Virus among Farmed Pigs, Ukraine. *Emerg. Infect. Dis.*, 2015. 21. 2235–2237.
30. DE GROOT-MIJNES, J. D. – VAN DUN, J. M. et al.: Natural history of a recurrent feline coronavirus infection and the role of cellular immunity in survival and disease. *J. Virol.*, 2005. 79. 1036–1044.
31. DE WIT, E. – VAN DOREMALEN, N. et al.: SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2016. 14. 523–534.
32. DEBOUCK, P. – CALLEBAUT, P. – PENSART, M.: Prevalence of porcine epidemic diarrhoea (PED) virus in the pig population of different countries. In: *Proceedings of the 7th International Pig Veterinary Congress*, 1982. 53.
33. DEBOUCK, P. – PENSART, M.: Experimental infection of pigs with a new porcine enteric coronavirus, CV 777. *Am. J. Vet. Res.*, 1980. 41. 219–223.
34. DECARO, N. – BUONAVOGLIA, C.: An update on canine coronaviruses: viral evolution and pathobiology. *Vet. Microbiol.*, 2008. 132. 221–234.
35. DECARO, N. – MARI, V. et al.: Recombinant canine coronaviruses in dogs, Europe. *Emerg. Infect. Dis.*, 2010. 16. 41–47.
36. DEDEURWAERDER, A. – DESMARETS, L. M. et al.: The role of accessory proteins in the replication of feline infectious peritonitis virus in peripheral blood monocytes. *Vet. Microbiol.*, 2013. 162. 447–455.

37. DERZSY D. – LOMNICZI B.: A tyúkok fertőző bronchitisének előfordulása Magyarországon. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 1966. 21. 194–196
38. DIURNO, F. – NUMIS, F. G. et al.: Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2020. 24. 4040–4047.
39. DU, L. – KOU, Z. et al.: A Truncated Receptor-Binding Domain of MERS-CoV Spike Protein Potently Inhibits MERS-CoV Infection and Induces Strong Neutralizing Antibody Responses: Implication for Developing Therapeutics and Vaccines. *PLoS One*, 2013. 8. e81587.
40. ELLIS, S. – KEEP, S. et al.: Recombinant Infectious Bronchitis Viruses Expressing Chimeric Spike Glycoproteins Induce Partial Protective Immunity against Homologous Challenge despite Limited Replication *In Vivo*. *J. Virol.*, 2018. 92(23):e01473–18.
41. Emberi Erőforrások Minisztériuma. A 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzések (COVID-19) megelőzésének és terápiájának kézikönyve. Budapest, 2020.
42. ENJUANES, L. – ZUÑIGA, S. et al.: Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development. *Adv. Virus. Res.*, 2016. 96. 245–286.
43. ERIKSSON, K. K. – MAKIA, D. – THIEL, V.: Generation of recombinant coronaviruses using vaccinia virus as the cloning vector and stable cell lines containing coronaviral replicon RNAs. *Methods Mol. Biol.*, 2008. 454. 237–254.
44. ERLES, K. – TOOMEY, C. et al.: Detection of a group 2 coronavirus in dogs with canine infectious respiratory disease. *Virology*, 2003. 310. 216–223.
45. FAST, E. – ALTMAN, R. B. – CHEN, B.: Potential T-cell and B-cell Epitopes of 2019-nCoV. *bioRxiv*, 10.1101/2020.02.19.955484.
46. FOLEGATTI, P. M. – BITTAYE, M. et al.: Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *Lancet Infect. Dis.*, 2020. S1473–3099. 30160–30162.
47. FUJIWARA, H. – FUJIWARA, T. et al.: Pathology of Kawasaki disease in the healed stage. Relationships between Typical and Atypical Cases of Kawasaki Disease. *Pathol. Int.*, 1986. 36. 857–867.
48. FURUTA, Y. – KOMENO, T. – NAKAMURA, T.: Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.*, 2017. 93. 449–463.
49. GARCIA, J. – HURWITZ, H. I. et al.: Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat. Rev.*, 2020. 86. 102017.
50. GAUTRET, P. – LAGIER, J. C. et al.: Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020:105949.
51. GERDTS, V. – ZAKHARTCHOUK, A.: Vaccines for porcine epidemic diarrhea virus and other swine coronaviruses. *Vet. Microbiol.*, 2017. 206. 45–51.
52. GRAHAM, R. L. – DEMING, D. J. et al.: Evaluation of a recombination-resistant coronavirus as a broadly applicable, rapidly implementable vaccine platform. *Commun. Biol.*, 2018. 1. 179.
53. GREIN, J. – OHMAGARI, N. et al.: Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *New Engl. J. Med.*, [published online ahead of print, 2020 Apr 10].
54. GUO, R. F. – WARD, P. A.: Role of c5a in inflammatory responses. *Annu. Rev. Immunol.*, 2005. 23. 821–852.
55. HAAGMANS, B. L. – VAN DEN BRAND, J. M. et al.: An orthopoxvirus-based vaccine reduces virus excretion after MERS-CoV infection in dromedary camels. *Science*, 2016. 351. 77–81.
56. HABIBI, M. – KARIMI, V. et al.: Combination of H120 and 1/96 avian infectious bronchitis virus vaccine strains protect chickens against challenge with IS/1494/06 (variant 2)-like infectious bronchitis virus. *Acta Virol.*, 2017. 61. 150–160.
57. HAIJEMA, B. J. – VOLDERS, H. – ROTTIER, P. J.: Live, attenuated coronavirus vaccines through the directed deletion of group-specific genes provide protection against feline infectious peritonitis. *J. Virol.*, 2004. 78. 3863–3871.
58. HAYASHI, T. – GOTO, N. et al.: Detection of coronavirus-like particles in a spontaneous case of feline infectious peritonitis. *Nihon Juigaku Zasshi*, 1978. 40. 207–212.
59. HOLSHUE, M. L. – DeBOLT, C. et al.: First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 2020. 382. 929–936.
60. HUANG, Y. W. – DICKERMAN, A. W. et al.: Origin, evolution, and genotyping of emergent porcine epidemic diarrhea virus strains in the United States. *mBio*, 2013. 4:e00737–13.
61. JACKWOOD, M. W. – HALL, D. – HANDEL, A.: Molecular evolution and emergence of avian gammacoronaviruses. *Infect. Genet. Evol.*, 2012. 12. 1305–1311.
62. JACOBS, M. – RODGER, A. et al.: A Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report. *Lancet*, 2016. 388. 498–503.
63. JAUME, M. – YIP, M. S. et al.: Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway. *J. Virol.*, 2011. 85. 10582–10597.
64. JAUME, M. – YIP, M. S. et al.: SARS CoV subunit vaccine: antibody-mediated neutralisation and enhancement. *Hong Kong Med. J.*, 2012. 18. Suppl.2. 31–36.
65. JIMENEZ-GUARDEÑO, J. M. – REGLA-NAVA, J. A. et al.: Identification of the Mechanisms Causing Reversion to Virulence in an Attenuated SARS-CoV for the Design of a Genetically Stable Vaccine. *PLoS Pathog.*, 2015. 11. e1005215.
66. JOHNSON M. A. – POOLEY C. et al.: A recombinant fowl adenovirus expressing the S1 gene of infectious bronchitis virus protects against challenge with infectious bronchitis virus. *Vaccine*, 2003. 21. 2730–2736.
67. KARIMI, V. – MOHAMMADI, P. et al.: Including 793/B type avian infectious bronchitis vaccine in 1-day-old chicken increased the protection against QX genotype. *Trop. Anim. Health Prod.*, 2019. 51. 629–635. Epub 2018 Oct 29.
68. KEIDAR, S. – STRIZEVSKY, A. et al.: ACE2 activity is increased in monocyte-derived macrophages from prehypertensive subjects. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007. 22. 597–601.
69. KIPAR, A. – MAY, H. et al.: Morphologic features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis. *Vet. Pathol.*, 2005. 42. 321–330.
70. KISS, I. – POLAND, A. M. – PEDERSEN, N. C.: Disease outcome and cytokine responses in cats immunized with an avirulent feline infectious peritonitis virus (FIPV)-UCD1 and challenge-exposed with virulent FIPV-UCD8. *J. Feline Med. Surg.*, 2004. 6. 89–97.
71. KOCH, T. – DAHLKE, C. et al.: Safety and immunogenicity of a modified vaccinia virus Ankara vector vaccine candidate for Middle East respiratory syndrome: an open-label, phase 1 trial. *Lancet Infect. Dis.*, 2020. Published Online April 20, 2020.:

72. KRUSE, R. L.: Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Research*, 2020. 9. 72.
73. KWEON, C. H. – KWON, B. J. et al.: Derivation of attenuated porcine epidemic diarrhoea virus (PEDV) as vaccine candidate. *Vaccine*, 1999. 17. 2546–2553.
74. LAKATOS B. – DEMETER Z. – PALADE, E. – SZILASI A. – MARI, V. – DECARO, N. – RUSVAI M.: A kutyák pantropikus coronavirus-fertőzésének kimutatása Magyarországon. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2013. 135. 41–47.
75. LAN, J. – YAO, Y. et al.: Recombinant Receptor Binding Domain Protein Induces Partial Protective Immunity in Rhesus Macaques Against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Challenge. *EBioMedicine*, 2015. 2. 1438–1446.
76. LAW, P. K.: Emergent Serum Therapy and Antibody Medicine to Counteract Sudden Attacks of COVID-19 and Other Pathogenic Epidemics. *Open J. Regenerative Med.*, 2020. 9. 1–7.
77. LEE, C. Y. – LIN, R. T. P. et al.: Serological Approaches for COVID-19: Epidemiologic Perspective on Surveillance and Control. *Front. Immunol.*, 2020. 11. 879.
78. LI, W. – LI, H. et al.: New variants of porcine epidemic diarrhoea virus, China, 2011. *Emerg. Infect. Dis.*, 2012. 18. 1350–1353.
79. LIAN, N. – XIE, H. et al.: Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2020.04 In Press.
80. LIU, J. – CAO, R. et al.: Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Cell Discov.*, 2020.6.16. [PMID: 32194981]
81. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Sarilumab. [Updated 2017 Jul 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547964/>
82. LOVE, J. C. – GUPTA, N. T. et al.: Neutralizing antibodies against West Nile virus identified directly from human B cells by single-cell analysis and next generation sequencing. *Integr. Boil.*, 2015. 7. 1587–1597.
83. MA, C. – LI, Y. et al.: Intranasal vaccination with recombinant receptor-binding domain of MERS-CoV spike protein induces much stronger local mucosal immune responses than subcutaneous immunization: Implication for designing novel mucosal MERS vaccines. *Vaccine*, 2014. 32. 2100–2108.
84. MA, S. Q. – WANG, M. et al.: Adaptation of porcine epidemic diarrhoea virus to Vero cells and evaluation of the inactivated vaccine against porcine epidemic diarrhoea virus. *Chin. Anim. Infect. Dis.*, 1994. 2. 15–18
85. MA, S. Q. – WANG, M. et al.: Development of bi-combined inactivated vaccine against transmissible gastroenteritis virus and porcine epidemic diarrhoea virus. *Chin. Anim. Infect. Dis.*, 1995. 6. 23–27.
86. MAGAGNOLI, J. – NARENDHAN, S. et al.: Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv preprint*, 2020. 04. 16. 20065920.
87. MAKADIYA, N. – BROWNLIE, R. et al.: S1 domain of the porcine epidemic diarrhoea virus spike protein as a vaccine antigen. *Virology*, 2016. 13. 57.
88. MALBON, A. J. – FONFARA, S. et al.: Feline Infectious Peritonitis as a Systemic Inflammatory Disease: Contribution of Liver and Heart to the Pathogenesis. *Viruses*, 2019. 11. 1144.
89. MARTELLI, P. – LAVAZZA, A. et al.: Epidemic of diarrhoea caused by porcine epidemic diarrhoea virus in Italy. *Vet. Rec.*, 2008. 162. 307–310.
90. MARTINS, A. – CONDE, M. et al.: Arthritis in Kawasaki disease: A poorly recognised manifestation. *J. Paediatr. Child Health.*, 2018. 54. 1371–1374.
91. MEHRA, M. R. – DESAI, S. S. et al.: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*, Published online May 22, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
92. MESQUITA, J. R. – HAKZE-VAN DER HONING, R. et al.: Outbreak of Porcine Epidemic Diarrhoea Virus in Portugal, 2015. *Transbound. Emerg. Dis.*, 2015. 62. 586–588.
93. MOGLER, M. A. – GANDER, J. – HARRIS, D. L. H.: Development of an alphavirus RNA particle vaccine against porcine epidemic diarrhoea virus. *Ann. Proc. Am. Assoc. Swine Vet.*, 2014. 63–64.
94. MONTEIL, V. – KWON, H. et al.: Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*, 2020. 181. 905–913.e7.
95. MOREIN, B. – HU, K. F. – ABUSUGRA, I.: Current status and potential application of ISCOMs in veterinary medicine. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 2004. 56. 1367–1382.
96. MYINT, A. M. – SCHWARZ, M. J. et al.: Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. *Metab. Brain. Dis.*, 2009. 24. 55–68.
97. NAGY, B. – NAGY, G. – MEDER, M. – MOCÁRI, E.: Enterotoxigenic *Escherichia coli*, rotavirus, porcine epidemic diarrhoea virus, adenovirus and calici-like virus in porcine postweaning diarrhoea in Hungary. *Acta Vet. Hung.*, 1996. 44. 9–19.
98. NIEDERWERDER, M. C. – HESSE, R. A.: Swine enteric coronavirus disease: A review of 4 years with porcine epidemic diarrhoea virus and porcine deltacoronavirus in the United States and Canada. *Transbound. Emerg. Dis.*, 2018. 65. 660–675.
99. OLDHAM, J.: Letter to the editor. *Pig Farming*. 1972. suppl:72–73.
100. PALTRINIERI, S. – CAMMARATA, M. P. et al.: Some aspects of humoral and cellular immunity in naturally occurring feline infectious peritonitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1998. 65. 205–220.
101. PEDERSEN, N. C. – EVERMANN, J. F. et al.: Pathogenicity studies of feline coronavirus isolates 79-1146 and 79-1683. *Am. J. Vet. Res.*, 1984. 45. 2580–2585.
102. PEDERSEN, N. C. – LIU, H. et al.: A significance of coronavirus mutants in feces and diseased tissues of cats suffering from feline infectious peritonitis. *Viruses*, 2009. 1. 166–184.
103. PEDERSEN, N. C. – PERRON, M. et al.: Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *J. Feline Med. Surg.*, 2019. 21. 271–281.
104. PENSART, M. B. – MARTELLI, P.: Porcine epidemic diarrhoea: A retrospect from Europe and matters of debate. *Virus Res.*, 2016. 226. 1–6.
105. PENSART, M. B. – DE BOUCK, P.: A new coronavirus-like particle associated with diarrhoea in swine. *Arch. Virol.*, 1978. 58. 243–247.
106. PIJPER, A. – VAN NIEUWSTADT, A. P. et al.: Porcine epidemic diarrhoea virus as a cause of persistent diarrhoea in a herd of breeding and finishing pigs. *Vet Rec.*, 1993. 132(6):129–31.
107. PRATELLI, A. – TINELLI, A. et al.: Safety and efficacy of a modified-live canine coronavirus vaccine in dogs. *Vet. Microbiol.*, 2004. 99. 43–49.

108. PRITCHARD, G. C. – PATON, D. J. et al.: Transmissible gastroenteritis and porcine epidemic diarrhoea in Britain. *Vet Rec.*, 1999. 144. 616–618.
109. QINGXIAN, C. – YANG, M. et al.: Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*, 2020. March 18. Online ahead of print.
110. QUINLAN, B. D. – MOU, H. et al.: The SARS-CoV-2 receptor-binding domain elicits a potent neutralizing response without antibody-dependent enhancement. *bioRxiv*, 2020.04.10.036418
111. QUINTEROS, J. A. – LEE, S. W. et al.: Full genome analysis of Australian infectious bronchitis viruses suggests frequent recombination events between vaccine strains and multiple phylogenetically distant avian coronaviruses of unknown origin. *Vet. Microbiol.*, 2016. 197. 27–38.
112. RAPP-GABRIELSON, V. J. – FREDERICKSON, D. F. et al.: Field efficacy of an experimental Porcine Epidemic Diarrhea (PED) vaccine administered to pregnant sows. *North American PRRS Symposium*, 2014. abstract 80.
113. RIVERA-FIGUEROA, E. I. – SANTOS, R. et al.: Incomplete Kawasaki Disease in a Child with Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 9]. *Indian Pediatr.*, 2020. S097475591600179.
114. ROSSI, G. – CORNARO, C. et al.: Production of IFN- γ in feline whole blood after incubation with potential T-cell epitopes of the nucleocapsid protein of feline coronavirus. *Vet. Microbiol.*, 2011. 150. 248–256.
115. SARDU, C. – GAMBARELLA, J. et al.: Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J. Clin. Med.*, 2020. 9. E1417.
116. SATO, T. – OROKU, K. et al.: Efficacy of genogroup 1 based porcine epidemic diarrhoea live vaccine against genogroup 2 field strain in Japan. *Virology*, 2018. 15. 28.
117. SATO, T. – TAKEYAMA, N. et al.: Mutations in the spike gene of porcine epidemic diarrhoea virus associated with growth adaptation *in vitro* and attenuation of virulence *in vivo*. *Virus Genes*, 2011. 43. 72–78.
118. SCHINDEWOLF, C. – MENACHERY, V. D.: Middle East Respiratory Syndrome Vaccine Candidates: Cautious Optimism. *Viruses*, 2019. 11. 74.
119. SCHMIDT, R. – BELTZIG, L. C. et al.: Generation of therapeutic antisera for emerging viral infections. *NPJ Vaccines*, 2018. 3. 42–10.
120. SCHMITH, V. D. – ZHOU, J. – LOHMER, L. R. L.: The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *medRxiv*, 2020.04.21. 20073262.
121. SHEAHAN, T. P. – SIMS, A. C. et al.: Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci. Transl. Med.*, 2017. 9. eaal3653.
122. SHEAHAN, T. P. – SIMS, A. C. et al.: Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat. Commun.*, 2020. 11. 1–14.
123. SHIEH, W. J. – HSIAO, C. H. et al.: Immunohistochemical, *in situ* hybridization, and ultrastructural localization of SARS-associated coronavirus in lung of a fatal case of severe acute respiratory syndrome in Taiwan. *Hum. Pathol.*, 2005. 36. 303–309.
124. SHIN, Y. W. – CHANG, K. H. et al.: Selection of Vaccinia Virus-Neutralizing Antibody from a Phage-Display Human-Antibody Library. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 2019. 29. 651–657.
125. SHIRATO, K. – MAEJIMA, M. et al.: Porcine aminopeptidase N is not a cellular receptor of porcine epidemic diarrhoea virus, but promotes its infectivity via aminopeptidase activity. *J. Gen. Virol.*, 2016. 97. 2528–2539.
126. SILVA BORBA, M. G. – DE ALMEIDA VAL, F. et al.: Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *medRxiv preprint*, 2020.04.07. 20056424.
127. SONG, D. – MOON, H. – KANG, B.: Porcine epidemic diarrhoea: a review of current epidemiology and available vaccines. *Clin. Exp. Vaccine Res.*, 2015. 4. 166–176.
128. SONG, D. S. – OH, J. S. et al.: Oral efficacy of Vero cell attenuated porcine epidemic diarrhoea virus DR13 strain. *Res. Vet. Sci.* 2007. 82. 134–140.
129. STADLER, J. – ZOELS, S. et al.: Emergence of porcine epidemic diarrhoea virus in southern Germany. *BMC Vet. Res.*, 2015. 11. 142.
130. STEINRIGL, A. – FERNÁNDEZ, S. R. et al.: First detection, clinical presentation and phylogenetic characterization of Porcine epidemic diarrhoea virus in Austria. *BMC Vet. Res.*, 2015. 11. 310.
131. STOWER, H.: Lopinavir-ritonavir in severe COVID-19. *Nat. Med.*, 2020. 26. 465.
132. SUI, J. – DEMING, M. et al.: Effects of human anti-spike protein receptor binding domain antibodies on severe acute respiratory syndrome coronavirus neutralization escape and fitness. *J. Virol.*, 2014. 88. 13769–13780.
133. SUN, R. Q. – CAI, R. J. et al.: Outbreak of porcine epidemic diarrhoea in suckling piglets, China. *Emerg. Infect. Dis.*, 2012. 18. 161–163.
134. SUZUKI T. – YAMAYA, M.: et al.: Erythromycin inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2002. 165. 1113–1118.
135. TAKAHASHI, K. – OKADA, K. – OHSHIMA, K.: An outbreak of swine diarrhoea of a new-type associated with coronavirus-like particles in Japan. *Nihon Juigaku Zasshi*, 1983.45. 829–832.
136. TAKANO, T. – MORIOKA, H. et al.: Screening and identification of T helper 1 and linear immunodominant antibody-binding epitopes in spike 1 domain and membrane protein of feline infectious peritonitis virus. *Vaccine*, 2014. 32. 1834–1840.
137. THOR, S. W. – HILT, D. A. et al.: Recombination in avian gamma-coronavirus infectious bronchitis virus. *Viruses*, 2011. 3. 1777–1799.
138. TIAN, Y. – RONG, L. et al.: Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2020. 51. 843–851.
139. TIAN, Y. – YU, Z. et al.: Molecular characterization and phylogenetic analysis of new variants of the porcine epidemic diarrhoea virus in Gansu, China in 2012. *Viruses*, 2013. 5. 1991–2004.
140. TONG, Y. E. – FENG, L. – LI, W. J.: Development of attenuated vaccine strain of porcine epidemic diarrhoea virus. *Chin. Anim. Infect. Dis.*, 1998. 20. 329–332.
141. TONG, Y. E. – FENG, L. – LI, W. J.: Development of bi-combined attenuated vaccine against transmissible gastroenteritis virus and porcine epidemic diarrhoea virus. *Chin. J. Prev. Vet. Med.*, 1999. 21. 406–410.
142. TOPLAK, I. – IPAVEC, M. et al.: Complete Genome Sequence of the Porcine Epidemic Diarrhoea Virus Strain SLO/JH-11/2015. *Genome Announc.*, 2016. 4. pii: e01725–15.

143. TOTURA, A. L. – WHITMORE, A. et al.: Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *mBio.*, 2015. 6(3):e00638–15.
144. TSIORIS, K. – GUPTA, N. T. et al.: Neutralizing antibodies against West Nile virus identified directly from human B cells by single-cell analysis and next generation sequencing. *Integr. Biol. (Camb.)*, 2015. 7. 1587–1597.
145. TUBOLY T.: Újabb ismeretek a sertések enterális koronavírusról. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 1996. 51. 361–365.
146. VALK, S. J. – PIECHOTTA, V. et al.: Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2020. 5:CD013600. Published 2020 May 14.
147. VALKÓ, A. – ALBERT, E. – CSÁGOLA, A. – VARGA, T. – KISS, K. – FARKAS, R. – RÓNAI, Z. – BIKSI, I. – DÁN, Á.: Isolation and characterisation of porcine epidemic diarrhoea virus in Hungary – Short communication. *Acta Vet Hung.*, 2019. 67. 307–313.
148. VALKÓ, A. – BIKSI, I. – CSÁGOLA, A. – TUBOLY, T. – KISS, K. – URSU, K. – DÁN, Á.: Porcine epidemic diarrhoea virus with a recombinant S gene detected in Hungary, 2016. *Acta Vet Hung.*, 2017. 65. 253–261.
149. VARGA J. – TUBOLY S. – MÉSZÁROS J.: A csirke fertőző bronchitise., in: VARGA, J. (Ed.): *A háziállatok fertőző betegségei*. Mezőgazda Kiadó, Budapest, 1999. 481–486.
150. VINER, R. M. – WHITTAKER, E.: Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 May 13]. *Lancet*, 2020. 10.1016/S0140-6736(20)31129-6.
151. VOGEL, A. B. – LAMBERT, L. et al.: Self-Amplifying RNA Vaccines Give Equivalent Protection against Influenza to mRNA Vaccines but at Much Lower Doses. *Mol. Ther.*, 2018. 26. 446–455.
152. VOLZ, A. – SUTTER, G.: Modified Vaccinia Virus Ankara: History, Value in Basic Research, and Current Perspectives for Vaccine Development. *Adv. Virus Res.*, 2017. 97. 187–243.
153. WANG, C. – LI, W. et al.: A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.*, 2020. 11. 2251.
154. WANG, D. – FANG, L. – XIAO, S.: Porcine epidemic diarrhea in China. *Virus Res.*, 2016. 226. 7–13.
155. WANG, J. – ZHAO, P. et al.: Porcine epidemic diarrhea virus variants with high pathogenicity, China. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013. 19. 2048–2049.
156. WANG, Y. – ZHANG, D. et al.: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2020. 395. 1569–1578.
157. WILLIAMSON, B. N. – FELDMANN, F. et al.: Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv*, 2020. published online April 22.
158. WOLFE, L. G. – GRIESEMER, R. A.: Feline infectious peritonitis. *Pathol. Vet.*, 1966. 3. 255–270.
159. WOOD, E. N.: An apparently new syndrome of porcine epidemic diarrhoea. *Vet. Rec.*, 1977. 100. 243–244.
160. XIA, S. – LIU, M. et al.: Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Res.*, 2020. 30. 343–355.
161. XIA, S. – YAN, L. et al.: A pan-coronavirus fusion inhibitor targeting the HR1 domain of human coronavirus spike. *Sci. Adv.*, 2019. 5:eaav4580. Published 2019 Apr 10.
162. XU, J. – JIA, W. et al.: Antibodies and vaccines against Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg. Microbes. Infect.*, 2019. 8. 841–856.
163. YANG, S. N. Y. – ATKINSON, S. C. – WANG, C.: The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β heterodimer. *Antiviral Res.*, 2020. 177:104760.
164. YAO, X. – YE, F. et al.: *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis.*, 2020. [PMID: 32150618]
165. YASUI, F. – KOHARA, M. et al.: Phagocytic cells contribute to the antibody-mediated elimination of pulmonary-infected SARS coronavirus. *Virology*, 2014. 454–455. 157–168.
166. YE, M. – FU, D. et al.: Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *J. Med. Virol.*, 2020. 10.1002/jmv.25882.
167. ZHANG, L. – LIN, D. et al.: Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*, 2020. 368. 409–412.
168. ZHOU, G. – ZHAO, Q.: Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int. J. Biol. Sci.*, 2020. 16. 1718–1723.
169. ZUÑIGA, S. – PASCUAL-IGLESIAS, A. et al.: Virulence Factors in Porcine Coronaviruses and Vaccine Design. *Virus Res.*, 2016. 226. 142–151.

Közlésre érk.: 2020. máj. 26.

***Mycoplasma gallisepticum*
infections in poultry**K. Bekő¹
M. Gyuranecz^{1,2*}1. Agrártudományi Kutatóközpont,
Állatorvos-tudományi Intézet
H-1143 Budapest, Hungária krt. 21.

*e-mail: m.gyuranecz@gmail.com

2. Állatorvostudományi Egyetem,
Járványtani és Mikrobiológiai Tanszék
Budapest

Baromfiállományok *Mycoplasma gallisepticum* okozta fertőzései

Bekő Katinka¹, Gyuranecz Miklós^{1,2*}

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők összefoglalják a *Mycoplasma gallisepticum*-ról és az általa okozott megbetegedésekről rendelkezésre álló legfontosabb ismereteket. Leírják, hogy a *M. gallisepticum* világszerte elterjedt fakultatív patogén kórokozó, amely pulykában és csirkében légúti megbetegedést és szaporodásbiológiai zavarokat okoz. Megállapítják, hogy a fertőzés nagy gazdasági kártétele miatt az ellene való védekezés elengedhetetlen. Bemutatják, hogy a különböző antimikrobiális szerek alkalmazása csupán rövidtávon hozhat eredményt, míg az állományok mentesítése, valamint a vakcinázás tartós megoldást nyújthat a *M. gallisepticum* fertőzés ellen.

SUMMARY

Background: *Mycoplasma gallisepticum* is a facultative pathogenic agent, which causes respiratory diseases and reproduction disorders in turkeys and chickens worldwide. The infection reduces feed intake, weight gain, egg production, and hatchability as well. *M. gallisepticum* has a strong economic impact, thus control of the infection is essential. For treatment, antimicrobial agents can be used, but it can be only a short-term solution. The most desirable method to control the disease is eradication; however, this objective is unfeasible in many farms. In these cases, vaccines can be used for prevention.

Objectives: The aim of this review is to summarise the recent knowledge about *M. gallisepticum*, especially from the aspects of diagnostics and control.

Materials and Methods: Review of the published literature. References for this review were identified by searches of PubMed, ScienceDirect, Web of Science and Google Scholar using the terms “Mycoplasma”, “avian mycoplasmosis”, “Mycoplasma gallisepticum”, “antibiotic susceptibility profiles of Mycoplasma gallisepticum”, “vaccination against Mycoplasma gallisepticum”.

Results and Discussion: Avoiding delay in diagnosis is crucial in the control of *M. gallisepticum* in poultry. Fast and reliable molecular biological techniques are available and recommended for diagnostic purposes, instead of the fastidious and time-consuming cultivation. Housing management and epidemiological rules are of considerable importance as well. For the treatment of *M. gallisepticum* infection, several antimicrobial agents can be used, but preliminary determination of antibiotic susceptibility is highly recommended to achieve good treatment efficacy and avoid the development of resistance, preserving critical antimicrobials for the therapy of humans. The most desirable method to control the disease is eradication followed by keeping the stocks free of the pathogen. However, this objective is unfeasible in many farms. In these cases, use of attenuated vaccines is recommended for prevention against *M. gallisepticum* infection.

BAROMFI

A pulykák *Mycoplasma gallisepticum* okozta légzőszervi megbetegedést elsőként DODD írta le 1905-ben. Csirkéből 1935-ben NELSONNAK sikerült izolálnia a kórokozót. A *M. gallisepticum* későbbi sikeres tenyésztése és klasszifikálása MARKHAM és WRONG, valamint VAN ROEKEL és OLESIUKNÉVÉHEZ köthető (61). Hazánkban először CSONTOS és BAMBERGER állapította meg a betegség előfordulását 1953-ban (78).

A *M. gallisepticum* világszerte elterjedt fakultatív patogén kórokozó, a fertőzésre számos madárfaj fogékony. A baromfiágazaton belül az egyik legnagyobb gazdasági jelentőségű *Mycoplasma* faj (60). Csirkékben és pulykákban a megbetegedés elsősorban légzőszervi tünetek formájában jelentkezik, az állatok takarmányfelvétele és testtömeg-gyarapodása csökken, valamint visszaesik a tojástermelés és romlik a tojások keltethetősége is (71).

A *M. gallisepticum* világszerte elterjedt fakultatív patogén kórokozó

A baromfiágazaton belül az egyik legnagyobb gazdasági jelentőségű *Mycoplasma* faj

A mycoplasmák a legkisebb önálló szaporodásra képes mikroorganizmusok

KÓROKTAN

A *M. gallisepticum* a *Mycoplasma* nemzetség tagja, amely a Mollicutes osztály Mycoplasmatales rendjébe, azon belül a Mycoplasmataceae családba tartozik (92). A mycoplasmák a legkisebb önálló szaporodásra képes mikroorganizmusok, a *M. gallisepticum* mérete mindössze 0,25–0,5 µm (13). Sejtfaluk nincs, ennek következtében Gram szerint nem festődnek, alakjuk változatos, ellenállóképességük pedig viszonylag kicsi (95, 96). Az általánosan használt fertőtlenítőszer, a kiszáradás, valamint a magas (55–60 °C-os) hőmérséklet hatékony ellenük, alacsony hőmérsékleten azonban hosszú ideig életképesek maradhatnak. A *M. gallisepticum* levestenyészetekben –30 °C-on 2–4 évig, –60 °C-on 20 évig, míg 4 °C-on liofilizált állapotban akár 7 évig is túlélhet (124).

A mycoplasmák jellemzően kis mennyiségű genetikai információt hordoznak, hiszen a törzsfejlődés során a nem esszenciális géneiket elvesztették. Cirkuláris genomjuk mérete kicsi, a *M. gallisepticum* törzsek esetén körülbelül 900 kilobázipárra tehető (29). A minimális genetikai információ következménye, hogy a mycoplasmákat viszonylag egyszerű anyagcsere-útvonalak és ezzel összefüggésben összetett tápanyagigény jellemzi (107). Nagymértékben függnek tehát a gazdaszervezettől, vagyis obligát parazita életmódot folytatnak (58).

A *M. gallisepticum* patogénitása szempontjából fontos fehérjéi az adhezinek és a hemagglutininek (82). A citadhezinek közé tartozó GapA és CrmA fontos virulenciafaktorok, amelyek segítik a *M. gallisepticum* megtapadását a légúti nyálkahártya hámsejtek felületén. A PlpA és az OsmC-szerű fehérje az extracelluláris mátrixban található molekulákhoz való kötődést segíti (111). A *M. gallisepticum* képes a variabilis lipoprotein és hemagglutinin A (*vlhA*) géncsalád által kódolt fő sejt felszíni antigénjeinek megváltoztatására, amely akár *in vivo*, a fertőzött állatban is végbe mehet (96). A PvpA fehérje ugyancsak hozzájárul a *M. gallisepticum*-ot jellemző antigén-változékonyságához, mivel alegységei a gazdaszervezetben zajló immunválasz hatására cserélődhetnek (111). Ez a folyamatosan változó antigén-mintázat állandó kihívás elé állítja a fertőzött szervezet immunrendszerét, amely magyarázhatja, hogyan képes a *M. gallisepticum* erős immunválasz mellett is perszisztálni az állatban (5, 32, 104).

JÁRVÁNYTAN

A *M. gallisepticum* egy fakultatív patogén baktérium, amely elsősorban pulykában és csirkében okoz megbetegedést

A *M. gallisepticum* egy fakultatív patogén baktérium, amely elsősorban pulykában és csirkében okoz megbetegedést. A mycoplasmák jellemzően stenoxen kórokozók, azaz gazdaspektrumuk általában szűk, a *M. gallisepticum* azonban számos madárfaj megbetegítésére képes (71). A tyúkalkatúak (pl. csirke, pulyka, fácán, fogoly, fűrj) fogékonyasága a legnagyobb, de galambok, kacsák, libák, különböző díszmadarak és vadmadarak is fertőződhetnek (92). Fiala és felnőtt madarakat egyaránt képes megbetegíteni, bár előbbiek fogékonyabbak.

Vertikális fertőzés során a kórokozó a tojáson keresztül jut az utódokba

Horizontális fertőzés esetén a fő bemeneti kapu a felső légutak, esetenként a kötőhártya

A *M. gallisepticum* a légcső nyálkahártyájának sejtjein telepszik meg

A *M. gallisepticum* mennyisége a fertőzés heveny szakaszát követően jelentősen lecsökken légutakban

A fertőződés lehet horizontális és vertikális (67). Vertikális úton történő terjedés esetén kiemelt jelentőségűek a fertőzött törzsszállományok. Ebben az esetben a fertőződés a tenyészállományról az utódokra *in ovo*, azaz a tojáson keresztül történik. A kórokozó ez esetben feltehetően a tojó légzőszervi fertőzését követően a hasi légcsákról terjed a petevezetékre (101). A vertikális fertőzés jellegzetessége, hogy a kórokozó ürítése a fertőződés utáni 3–6 hét között a legjelentősebb, akár a tojások 50%-át is érintheti. Idült fertőzés esetén az *in ovo* fertőződés sokkal kevésbé jellemző (105). Fertőzési kísérletekben a 8. és 25. hét között a tojások mindössze 3–5%-a bizonyult fertőzöttnek, természetes eredetű fertőzés esetén azonban ez az arány még kisebb lehet (92). Horizontális úton történő fertőződés bekövetkezhet közvetlenül, azaz a fertőzött állattal való érintkezéssel, valamint közvetett módon, szennyezett takarmány, por, szél vagy ragályfogó tárgyak útján. A fertőzés fő bemeneti kapuja ez esetben a felső légutak, esetenként a kötőhártya (67). A kórokozó terjesztésében szerepet játszhatnak szubklinikailag fertőzött háztáji baromfiállományok és vadmadarak is (10).

KÓRFEJLŐDÉS

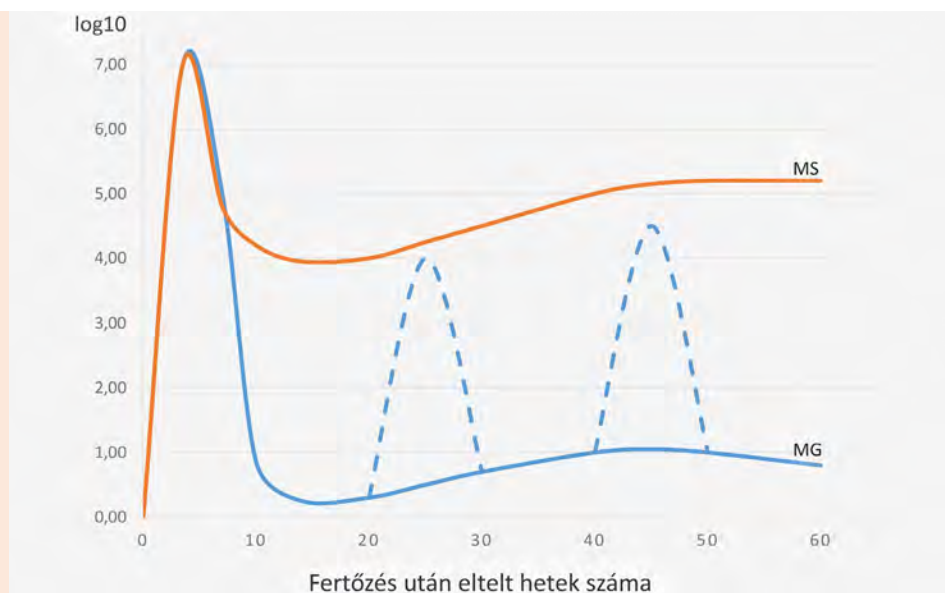
A *M. gallisepticum* jellemzően a felső légutakon keresztül jut be a szervezetbe, majd a légcső nyálkahártyájának sejtjein telepszik meg. A sejtek felszínéhez erősen képes tapadni, ami fontos feltétele a sikeres kolonizációnak (94). A légcső hámsejtjei esetenként képesek részben bekebelezni a baktériumot, ami ennek köszönhetően kevésbé lesz elérhető az immunrendszer sejtjei és a baktériumellenes hatóanyagok számára (96).

M. gallisepticum esetén heveny és idült fertőzésről beszélhetünk. A fertőzést követő 4–8 hét között zajlik az heveny szakasz, fertőzési kísérletekben a kórokozó száma a fertőzést követő 4. héten éri el maximumát. Ilyenkor a *M. gallisepticum* mennyisége akár a 10^7 kópiaszámot (10^7 CCU, colour changing units) is meghaladhatja a légutakban, ez az időszak a baktérium ürítésének csúcspontja (50, 65, 105, 121).

A kórokozó szaporodása a légcsőben önmagát korlátozó folyamat. A *M. synoviae* fertőzésnél megfigyelték ellentétben a *M. gallisepticum* mennyisége a fertőzés későbbi szakaszaiban jelentős mértékben, akár 10^7 -ről 10^2 kópiaszámra is csökkenhet, ám kis mennyiségben a légcsőben tartósan jelen marad, perzisztál (1. ábra). Ez a jelenség megnehezíti a kórokozó kimutatását a fertőzés későbbi szakaszaiban és a vakcinákkal való védekezésben is nehézséget jelent, hiszen a légutakat kolonizáló élő vakcinatörzsek esetén ugyanúgy megfigyelhető ez a változás (24, 83, 108).

1. ÁBRA. *M. synoviae* (MS) és *M. gallisepticum* (MG) populáció méretének változása a légcsőben a fertőzést követően

FIGURE 1. Changes in the tracheal population size of *M. synoviae* (MS) and *M. gallisepticum* (MG) after infection



Hajlamosító tényezők hatására szisztémás fertőzés is kialakulhat

A *M. gallisepticum* fertőzés leggyakrabban légzőszervi tünetek formájában jelentkezik, többnyire egyéb kórokozók jelenléte mellett

Amennyiben a fertőzött állat ellenállóképessége gyengül, a *M. gallisepticum* fertőzés ismét felerősödhet, a nyálkahártyán jelenlévő kórokozók elszaporodhatnak és a légszóból, mint rezervoárból eljuthatnak a légzőszervrendszer más részeibe, a légzsákokba, orrmelléküregekbe, kialakítva ezáltal a jellegzetes légzőszervi tüneteket (67, 121).

Hajlamosító tényezők hatására szisztémás fertőzés is kialakulhat, amelynek során a kórokozó eljuthat más szervrendszerekbe is. Az egyes *M. gallisepticum* törzsek eltérő affinitást mutatnak a különböző szövetekhez. A légzőszervrendszer mellett bizonyos törzsek képesek megtelepedni a kloáka nyálkahártyáján is, tartósan enyhe szerológiai választ indukálva (76). Más törzsek a szem szaru- és kötőhártyáján képesek szaporodni, főleg pintyfélékben (69). Pulykák esetében a kórokozót agyvelőből is többször izolálták már (12, 114).

TÜNETEK

A fertőzés lappangási ideje 6–21 nap között változhat, de nagyban függ a kórokozó mennyiségétől, virulenciájától és a hajlamosító tényezőktől, ami lehet akár valamilyen vírusfertőzés vagy egy másik *Mycoplasma* fajjal való fertőzés (81, 97).

A *M. gallisepticum* fertőzés megnyilvánulási formáját a fertőzés menete, a fertőző anyag mennyisége, valamint a környezeti tényezők és hajlamosító faktorok egyaránt befolyásolják. Leggyakrabban légzőszervi tünetek formájában jelentkezik és főként akkor alakul ki, amikor az állatok ellenállóképessége valamilyen külső vagy belső hajlamosító tényező folytán gyengül (67). A fertőzés által kialakított kórképek közül a legismertebb a csirkék idült légzőszervi megbetegedése (chronic respiratory disease, CRD) és a pulykák fertőző orrmelléküreg-gyulladás (92).

A *M. gallisepticum* önmagában ritkán, főként pulykákban okozhat légzőszervi megbetegedést, gyakoribb azonban, hogy multifaktoriális betegségek kialakításában vesz részt (51, 55). Ilyen esetekben a légzőszervi betegség hátterében a *M. gallisepticum* mellett számos egyéb baktérium (pl. *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum*, *Ornithobacterium rhinotracheale*) vagy vírus (pl. a fertőző gége- és légcsőgyulladás vírusa, infectious laryngotracheitis virus, ILTV; a baromfipestis vírusa, Newcastle disease virus, NDV; vagy a fertőző bronchitis vírusa, infectious bronchitis virus, IBV) állhat, amelyek tüneteit a mycoplasma-fertőzés felerősítheti (46, 55, 81). Ráadásul a légzőszervi megbetegedést okozó vírusokkal való fertőződés mellett akár a betegség elleni vakcinázás is szerepet játszhat a tünetek kialakításában. Így pl. az attenuált IBV- vagy NDV-vakcinatörzs alkalmazása esetenként kifejezett légzőszervi tüneteket idézhet elő *M. gallisepticum*-mal fertőzött madarakban (71, 80). Ezenkívül egyszerre több madárpatógén *Mycoplasma* faj előfordulása sem ritka egy állaton belül (55, 56).

Csirkében a légzőszervi tünetek általában 4 hetes kor után jelentkeznek. A betegség rendszerint enyhe lefolyású, gyakran idültté válik. Legjellemzőbb tünetek a savós majd nyálkás orrfolyás (2. ábra) és a köhögés (92). A légcsőgyulladás mellett szaru- és kötőhártyagyulladás is kialakulhat fokozott szemváladékozással, jellemzően 30 napos kor környékén, de egyoldali szemgolyó-megnagyobbodást is leírtak már (85, 89). Gyakran azonban szubklinikai fertőzés alakul csak ki, azaz szerológiai pozitivitás ellenére az állatok tünetmentesek maradnak (57).

2. ÁBRA. *M. gallisepticum* okozta savós-gennyes orrfolyás csirkében

Fotó: HORVÁTH-PAPP I.

FIGURE 2. *M. gallisepticum* induced serous-purulent nasal discharge in chicken

Photo taken by:

I. HORVÁTH-PAPP



A pulykák jóval fogékonyabbak a betegségre, a tünetek erőteljesebbek

A pulykák jóval fogékonyabbak a betegségre, a tünetek erőteljesebbek, általában 8–15 hetes kor között jelentkeznek. A légcsőgyulladás mellett jellemző a légzsákgyulladás és az orrmelléküregek gyulladása, utóbbiak üregét előbb savós, majd savós-fibrines, végül száraz, morzsalékony anyag tölti ki, a duzzanat olykor szembetűnő lehet (3. ábra). Emellett fokozott szem- és orrváladékozás, tüszögés, szörtyögés, hörgés, köhögés, sípoló hanggal kísért nehézlégzés tapasztalható (92). Pulykákban a betegség idegrendszeri formáját is leírták már. Ez általában 12–16 hetes kor között kialakuló agyvelőgyulladással jár, ami jellegzetes ferde vagy csillagvizsgáló fejtartásban nyilvánul meg (12).

3. ÁBRA. *M. gallisepticum* okozta orrmelléküreg-gyulladás pulykában

FIGURE 3. *M. gallisepticum* induced sinusitis in turkey



A fertőzés látványos klinikai tünetek hiánya esetén is jelentős gazdasági veszteségeket okozhat

A *M. gallisepticum* fertőzés következtében az állatok takarmányfelvétele viszszaesik és a takarmányértékesülés romlik, az állatok testtömeg-gyarapodása csökken, a vágóhídi kobzások gyakorisága nő, ezáltal a gazdasági mutatók romlanak, akár látható klinikai tünetek nélkül is (71). A *M. gallisepticum* fertőzés ezenkívül petevezetékgyulladást és egyéb szaporodásbiológiai problémákat okozhat, amelynek következtében a tojástermelés csökken, ami főként az árutojás-termelő állományokban a tojásrakási periódus csúcsán szembetűnő (17, 44, 84). Romlik a tojások keltethetősége is az embrionális mortalitás miatt, a tojások befulladásnak vagy a kikelő csibék kelésgyengék, amelynek hátterében gyakran légzsákgyulladás áll (66, 88). A maternális immunitás hatására ez csökkenhet, a csibék korai fertőződése pedig megóvhatja őket egy későbbi fertőzés esetén a súlyos tünetek kialakulásától (22, 66).

Gyors és szakszerű beavatkozás hiányában a morbiditás csirkeállományokban akár a 100%-ot is elérheti. Pulykák fertőző sinusitise esetén 1–70%, míg légzőszervi forma esetén akár 80–90% is lehet a morbiditás. Az elhullás aránya néhány százaléktól egészen 30%-ig terjedhet, főként broilercsirkék esetén, a téli hónapokban, amikor az állatok ellenállóképessége gyengébb (79).

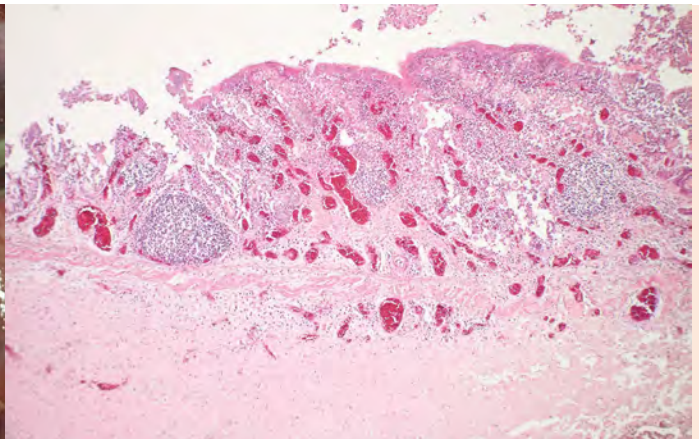
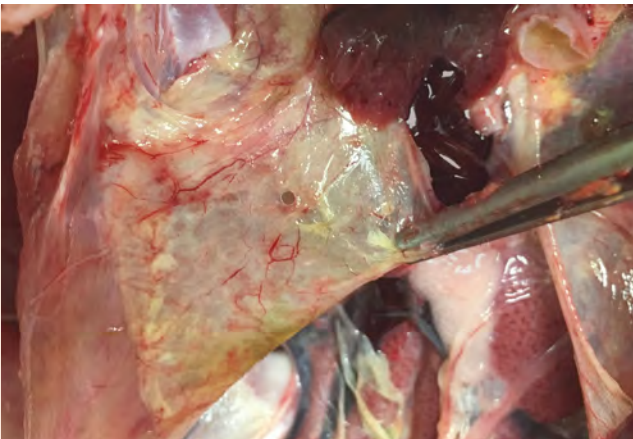
A *M. gallisepticum* csirkék és pulykák mellett más madárfajokban is okozhat megbetegedést. Fogolyban és fácánban savós orrfolyás, könnyezés figyelhető meg, az orrmelléküregek megduzzadnak, az állatok a fejüket rázzák, szörtyögnek, légzésük sípoló. A madarak étvágya jelentősen csökken (14, 31). Egyes énekesmadár fajokban, főként pintyfélékben, mint a házi pirók vagy az aranycsíz, kötőhártya-gyulladás formájában mutatkozik meg a fertőzés, amely esetenként akár járványos méreteket is ölthet (69, 75).

KÓRBONCTAN

Kórbonctani szempontból legjelentősebb elváltozás a felső légutak, hörgők, légzsákok, esetenként a kötőhártya nyálkahártyájának fokozott nyálkatermelődéssel járó savós, savós-nyálkás, savós-fibrines vagy gennyes gyulladása. A légcső nyálkahártyája kipirult, duzzadt, felszínét savós-fibrines váladék fedi. Az orrmeléküregekben felhalmozódó nyálkás, esetenként sajtos izzadmány elsősorban pulykára jellemző, de leírták már csirkében is. A légzsákok fala elhomályosodik, megvastagszik, szigetszerű vagy összefüggő fibrinlepedékek fedik (4. ábra). Üregükben eleinte szürkésárga, krémszerű váladék halmozódik fel, amely az idő előrehaladtával besűrűsödik, idült esetben szárazzá, morzsalékonnyá válik. A tüdőlebenyek vizenyősek, esetenként tüdőgyulladás is megfigyelhető (53).

Súlyos esetekben előfordulhat a savóshártyák gyulladása is. Ilyenkor gyakran található a testüregben fibrinlepedék, az esetek többségében pedig fibrines pericarditis és perihepatitis is kialakul. Ezenkívül a petevezeték is érintett lehet, üregt fibrines-gyulladásos izzadmány tölti ki (17).

A kórszöveti elváltozásokra jellemző az érintett szervekben a nyálkahártya vizenyős megvastagodása és savós-sejtes beszűrődése (5. ábra). A csillós hámsejtek megduzzadnak, vacuolizálnak, megfigyelhető a sejtmagok zsugorodása és a csillók elvesztése is. A nyálkamirigyek duzzadtak és váladékkal teltek. A nyálkahártya felületét heterofil granulocytákat és elhalt sejteket tartalmazó gyulladásoz izzadmány fedi (92).



4. ÁBRA. *M. gallisepticum* okozta légzsákgyulladás pulykában

FIGURE 4. *M. gallisepticum* induced airsacculitis in turkey

5. ÁBRA. *Lymphoid folliculus képződéssel és kifejezett szövethözti ödémával járó lymphohistocytás hurutos tüdőgyulladás M. gallisepticum-mal fertőzött pulykában*

Fotó: THUMA Á.
H-E.; 40×

FIGURE 5. *Lymphohistiocytic catarrhal pneumonia with lymphoid follicle formation and pronounced interstitial edema in M. gallisepticum-infected turkey*
Photo taken by: Á. THUMA

KÓRJELZÉS

A kórjelzéshez a kórokozó laboratóriumi kimutatása szükséges

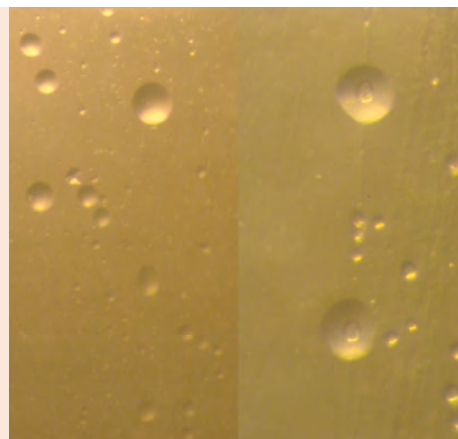
A *M. gallisepticum* fertőzés tünetei általában aspecifikusak, így a diagnózishoz elengedhetetlen a kórokozó kimutatása. A kórjelzéshez ezért laboratóriumi vizsgálatokra van szükség, ami leggyakrabban a kórokozó izolálásával, szerológiai

próbákkal vagy molekuláris biológiai módszerekkel történik. Megjegyzendő, hogy a diagnosztikában nehézséget jelenthet a *M. gallisepticum* és *M. imitans* közötti nagyfokú genetikai hasonlóság, aminek következtében egyes szerológiai és molekuláris biológiai tesztek a két faj között kialakuló keresztreakciók miatt téves eredményt adhatnak (9).

A *M. gallisepticum* tenyésztése élő állat esetén általában choana- vagy légszőtamponmintából történik, ritkán kloáka- vagy kötőhártyatampon is használható, elhullott állat esetén pedig tamponminta helyett szövetmintával érdemes dolgozni. A mintagyűjtés optimális időpontja a betegség heveny szakasza, az ezt követő idült fázisban ugyanis a légszőben jelenlévő baktériumok száma jelentősen lecsökkenhet. A heveny szakasz során általában az állatok szerológiai áthangolódása még nem történik meg, azaz nem mutatható ki immunválasz, a kórokozó izolálásához és polimeráz láncreakcióval (polymerase chain reaction, PCR) történő kimutatásához azonban ez a legmegfelelőbb mintavételi időpont (50, 65, 121).

A madárpatógén mycoplasmák igényes, nehezen tenyészthető, lassan növekvő baktériumok, ezért tenyésztésüket általában speciális laboratóriumokban végzik. Fakultatív anaerob és mikroaerofil organizmusok, növekedésük 5% CO₂ jelenlétében, 37–38°C-on optimális. Tenyésztésükre olyan sejtmentes, tápanyagokban gazdag folyékony és szilárd táptalajokat használunk, amelyek kiegészítésként DNS-t, élesztőkivonatot, ciszteint, glükózt, piruvátot, ill. vérsavót tartalmaznak, *M. gallisepticum* esetén ez utóbbi hő által inaktivált sertés-, ló-, vagy madársavó lehet. Egyes fajok csak nikotin-adenin-dinukleotid (NAD) jelenlétében nőnek, a *M. gallisepticum* azonban nem igényel NAD-ot. Sejtfal hiányában a mycoplasmák β-laktám antibiotikumokra *ab ovo* rezisztensek, így szelektív táptalajokban a Gram-pozitív baktériumok növekedését penicillin-származékokkal akadályozhatjuk meg, míg a Gram-negatív baktériumok ellen tallium-acetátot alkalmazhatunk (56, 57, 58). A madárpatógén *Mycoplasma* fajok tenyésztéséhez kereskedelmi forgalomban kapható speciális táptalajok is rendelkezésre állnak (30).

A *M. gallisepticum* izolálásának időtartama néhány naptól néhány hétig változhat. A szilárd táptalajon képződő telepek mérete kicsi, 0–1 mm közötti. Alakjuk általában szabályos kör, amely lehet jellegzetes, tükrötjás-hoz hasonlító, vagy atipikus, homogén szerkezetű is (6. ábra). A tükrötjás forma a mycoplasmák pleomorf volta vezethető vissza, a baktériumok ugyanis a telep képződésének kiindulási helyén az agar mélyébe fúrják magukat, azonban ahogy a telep tovább fejlődik, a baktériumok az agar felszínére is áttérjednek (93).



6. ÁBRA. Homogén szerkezetű (bal oldal) és jellegzetes tükrötjásra emlékeztető (jobb oldal) *M. gallisepticum* telepek szilárd táptalajon

FIGURE 6. *M. gallisepticum* colonies with homogeneous structure (left side) and typical fried-egg appearance (right side) on solid media

A *Mycoplasma* fajok meghatározásában segítségünkre lehetnek egyes biokémiai tesztek. A tenyészeteken elvégezhetjük a növekedés- vagy anyagcseregátlási próbát. Szilárd táptalajon valamely baktériumra specifikus immunsavót cseppentve a baktérium telepei nem nőnek ki az úgynevezett gátlási zónában, levestenyészetben pedig a specifikus hiperimmunsavók bakteriális növekedést gátló hatására megszűnik egyes szubsztrátok anyagcsereje (8).

A szerológiai módszerek *M. gallisepticum*-specifikus antigént használva mutatják ki a vérsavóból az antitesteket. A tárgylemez-agglutinációs próba egyszerűen és gyorsan, akár közvetlenül az állattartó telepen is elvégezhető. Főként IgM típusú ellenanyagokat mutat ki, ezért elsősorban heveny fertőzések

felderítésére alkalmas. Sajnos bizonyos esetekben, pl. keresztreakció következtében előfordulhat téves pozitív eredmény, ezért kevésbé tartják megbízhatónak, mint a laboratóriumi körülmények között ugyancsak könnyen és költséghatékonyan elvégezhető ELISA- (enzyme-linked immunosorbent assay) tesztet. Legbiztosabb eredményt HAG- (hemagglutináció gátlás) próbával kaphatunk, amely főleg IgG típusú ellenanyagokat jelez, így alkalmas idült fertőzések kimutatására is. Ennek kivitelezése azonban a fent említett módszerekhez képest valamivel körülményesebb, így használata az utóbbi időben háttérbe szorult (25).

A molekuláris biológiai módszerek közül legfontosabb a PCR, amely specifikus DNS-szakaszok jelenlétét képes kimutatni a vizsgált mintában. Hagyományos PCR esetén a DNS-szakaszok sokszorosítását követően a termék agaróz gélelektroforézis segítségével láthatóvá tehető. Emellett egyre elterjedtebb a TaqMan típusú real-time PCR-vizsgálat is. Ebben az esetben az úgynevezett TaqMan-próbához kötött festékmolekulát a real-time PCR-készülék fényforrása gerjeszti. A gerjesztés hatására a festék fluoreszcens jelet bocsát ki, amelyet azután a készülék felismer. Ez a módszer a hagyományos PCR-nél jóval érzékenyebb, akár mennyiségi mérésekre is alkalmas. Hátránya, hogy valamivel drágább és speciális laboratóriumi felszereltséget igényel (91, 109).

A mycoplasmák kimutatására számos PCR-alapú rendszer áll rendelkezésre. Létezik olyan PCR, amely a Mollicutes osztály valamennyi képviselőjét képes kimutatni, ám ezek fajszintű azonosítását nem teszi lehetővé (63), míg más rendszerek specifikusak *M. gallisepticum*-ra (33, 91, 109, 115).

Egyes esetekben, pl. járványügyi nyomozások során a kórokozó fajszintű azonosítása nem elegendő, szükség van az egyes törzsek filogenetikai kapcsolatainak feltárására. A *M. gallisepticum* törzsek genotipizálására napjainkban a szekvenenciaalapú elkülönítő módszerek használata jellemző. A *pvpA*, *gapA* és *mgc2* gének nukleotidsorrendjének vizsgálata (gene-targeted sequencing, GTS) gyors és költséghatékony módja a *M. gallisepticum* törzsek összehasonlításának (27). A genotipizáló módszerek közül legmegbízhatóbb, ám meglehetősen költséges az MLST (multi-locus sequence typing), amelynek során meghatározott háztartási gének nukleotidsorrendjét és az ezekben előforduló pontmutációkat vizsgálják (4, 38). Hasonló elven működik a cgMLST (core genome MLST) is, ami akár többszáz gén vizsgálatán alapul, így még megbízhatóbb eredményt nyújt (39). Hátránya, hogy teljesgenom-szekvenálást igényel, ezért csak színtenyészeteken végezhető el, tehát munka- és időigényesebb, ráadásul költségesebb is.

MEGELŐZÉS, VÉDEKEZÉS

Mivel a *M. gallisepticum* fertőzés okozta megbetegedés kialakulásában és kórlefolyásában a hajlamosító tényezők jelentős szerepet játszanak, a megelőzés egyik fontos pillére ezek kiküszöbölése. A korábban már említett társfertőzések mellett ilyenek lehetnek a zsúfolt tartás, kedvezőtlen klimatikus viszonyok, takarmányozási hibák és egyéb stresszhatások. A megfelelő tartási körülmények és az általános járványvédelmi előírások betartása mellett rendszeres szűrővizsgálatok végzése is javasolt (67, 71).

A *M. gallisepticum* fertőzés elleni védekezés leghatékonyabb módja az állományok kórokozótól való mentesítése és a mentesség fenntartása, ez azonban számos állattartó telepen nem kivitelezhető. A hosszútávú védekezés másik lehetősége az állományok vakcinázása, rövid távú megoldásként pedig gyógyszeres kezelést alkalmazhatunk (57).

A *M. gallisepticum* fertőzésekre vonatkozó Európai Unió szabályokat a Tanács 2009/158/EK irányelve és a Bizottság 2011/214/EU módosító határozata foglalja össze, ami előírja a baromfi és keltetőtojások Európai Unión belüli kereskedelmére

A mycoplasmák kimutatására számos PCR-alapú rendszer áll rendelkezésre

A törzsek genotipizálására a szekvenenciaalapú elkülönítő módszerek használatosak

A megbetegedés megelőzésének érdekében fontos a hajlamosító tényezők kiküszöbölése

A védekezés leghatékonyabb módja a kórokozótól való mentesség elérése és fenntartása

és harmadik országból történő behozatalára irányadó állategészségügyi feltételeket, az engedélyezés szabályait, meghatározza a telepek működésére vonatkozó feltételeket, a *M. gallisepticum* fertőzésre vonatkozó egészségügyi ellenőrző programokat és a telepeknek adott engedély felfüggesztésére vagy visszavonására vonatkozó feltételeket.

ANTIBIOTIKUMOS KEZELÉS

Antibiotikum-kezeléssel a kártétel csökkenthető, de mentesség nem érhető el

Antibiotikum-kezelést egyrészt kis létszámú háztáji gazdaságokban, ill. kedvtelésből tartott díszbaromfi-állományok kezelésére alkalmazhatunk, ezekben az esetekben ugyanis nem életszerű a teljes állomány selejtezése. Másrészt nagy létszámú állattartó telepeken is szükség lehet antibiotikum-kezelésre járványkitörések esetén, hiszen a megfelelő gyógyszeres kezeléssel a *M. gallisepticum* fertőzés okozta tünetek enyhíthetők, valamint csökkenthető a vertikális terjedés mértéke, így a fertőzés visszaszorítható. Ez azonban csupán rövidtávon hozhat eredményt, hosszútávú, tartós megoldást nem jelent, az antibiotikum-kezeléssel ugyanis *M. gallisepticum*-tól való mentesség nem érhető el, az állomány továbbra is fertőzött marad, a kórokozót terjeszti és a betegség időről időre fellángol (67).

A mycoplasmák számos antibiotikummal szemben mutatnak természetes rezisztenciát. A sejtfal hiánya miatt ellenállóak β -laktámokkal, glikopeptidekkel és foszfomicinnel szemben (106, 113), a hiányzó lipopoliszacharidok és folsavszintézis következtében a polymixinek, szulfonamidok és a trimetoprim is hatástalan ellenük (77, 86), a rifampicinnel szemben pedig az *rpoB* génben bekövetkezett természetes mutáció védi őket (6, 34). Sajnos mycoplasmák esetén a szerzett rezisztencia sem ritka, amelynek kialakulásához, terjedéséhez nagy mértékben hozzájárulhat a helytelen antibiotikum-használat. Ez elkerülhető a kezelést megelőző antibiotikum-érzékenységi vizsgálattal (35).

A kórokozó in vitro általában pleuromutilinekre a legérzékenyebb

Számos tanulmány foglalkozik *M. gallisepticum* izolátumok antibiotikum-érzékenységének meghatározásával. Az *in vitro* vizsgálatok során leghatékonyabbnak a pleuromutilinek bizonyultak, a tiamulin minimális gátló koncentráció (minimal inhibitory concentration, MIC) értéke minden esetben kisebb volt a többi vizsgált antibiotikum MIC-értékeinél (1, 52). A legtöbb *M. gallisepticum* izolátum ugyancsak érzékeny tetraciklinekkel szemben, amelyek közül főként az oxitetra-ciklin és a doxiciklin mutatott kisebb MIC-értékeket (40, 87). A legtöbb törzs makrolidokkal szemben is érzékeny, mindazonáltal több tanulmány is beszámol tilozinnal és tilmikozinnal szemben tapasztalt rezisztenciáról különböző országokból izolált *M. gallisepticum* törzsek esetén (1, 36, 40, 47, 52, 64, 112, 117). A *M. gallisepticum* törzsek ellenállóképessége az utóbbi évtizedekben sajnos fluorokinolonokkal szemben is megnőtt, az izolátumok többsége magas MIC-értékeket mutat enrofloxacin és difloxacin esetén (37, 40). Ez különös aggodalomra ad okot, hiszen a fluorokinolon hatóanyagú készítmények kiemelt jelentőségűek a humán gyógyászatban, ezért a fluorokinolon-rezisztencia terjedésének megelőzése érdekében ezen antibiotikumok állatorvosi alkalmazása kerülendő.

MENTESÍTÉS

A *M. gallisepticum* fertőzés elleni védekezés alapja a tenyészállományok mentessége. Fontos, hogy a szülőpárok *M. gallisepticum*-mentes állományból származzanak. A tenyészállatok immunstátuszát a keléstől kezdve rendszeres szerológiai vizsgálattal kell ellenőrizni, pulykák esetén azonban a jellemzően lassabb és gyengébb szerológiai áthangolódás miatt inkább PCR-alapú vizsgálat javasolt (62). A tenyésztelepekről származó utódokat általában még tojásként vagy napos korban értékesítik, ilyenkor érdemes ellenőrizni a tenyészállatok *M. gallisepticum*-mentességét a vertikális fertőzés lehetőségének kizárása érdekében (57).

Ha egy állomány *M. gallisepticum* fertőzöttsége bebizonyosodik, a leghatékonyabb mód a kórokozó eliminálására az állomány teljes cseréje. A fertőzött madarak levágása után az épületeket fertőtlenítik, majd igazoltan *M. gallisepticum*-tól mentes állományokból származó állatokkal töltik fel. Ez a megoldás leginkább az all-in-all-out rendszert alkalmazó húshasznú telepeken működhet, árutójás-termelő állományoknál a vegyes életkorú telepek miatt ez a módszer általában nem kivitelezhető (57).

A baromfiállományok *M. gallisepticum*-mentességének fenntartását számos tényező nehezítheti. Az egyre növekvő baromfiipar következtében a termelés jellemzően kiterjedt integrációkban, nagy létszámú állattartó telepeken zajlik. Ráadásul nem ritka, hogy ugyanazon térségben, egymás közelében több telep létesül, és esetenként ezek környezetében háztáji állományok is előfordulnak. Mindezen okok következtében a *M. gallisepticum*-tól való mentesség sok telepen szinte elérhetetlen célkitűzés lenne, ilyen esetekben a vakcinázás jelenthet tartós megoldást (57).

VAKCINÁZÁS

A *M. gallisepticum* fertőzés ellen jelenleg rekombináns, bakterintípusú és élő vakcinatörzset tartalmazó készítmények kaphatók (26).

A rekombináns (vektor) vakcinák esetén valamely kórokozó egy vagy több protektív antigént kódoló génszakasza kerül beültetésre egy másik patogén, az úgynevezett vektor DNS-ébe. Az így létrehozott rekombináns törzs egyszerre nyújt védelmet a recipiens és a vektor által okozott fertőzések ellen (100, 123). A *M. gallisepticum* ellen jelenleg forgalomban lévő rekombináns vakcina (Vectormune® FP-MG, Ceva Inc.) vektora a baromfihimlő vírusa (fowl poxvirus, FPV), amelynek genetikai állománya a *M. gallisepticum* 40k és *mgc* génjeit tartalmazza (128).

A bakterinvakcinák (MG-BAC®, Zoetis; AVIPRO 104 MG BACTERIN®, Elanco; Galimune MG®, Boehringer Ingelheim) előlt (inaktívált) baktériumsejteket tartalmaznak, ezért biztonságosabbnak tartják őket az élő vakcinatörzsekénél, hatékonyságuk azonban megkérdőjelezhető. Egyes tanulmányok szerint használatukkal nagymértékben redukálhatók a *M. gallisepticum* fertőzés okozta légzőszervi tünetek, a tojástermelés csökkenése és a vertikális transzmisszió, míg más források szerint védőhatásuk nem elégséges (44, 45, 48, 67, 99, 125, 126). Ráadásul alkalmazásuk költséges és munkaigényes, hiszen a rendszerint olajemulziós adjuvánst tartalmazó készítményt bőr alá vagy izomba kell injektálni, azaz az állatokat egyesével kell kezelni. A bakterinvakcinák helyett ezért az utóbbi időben inkább az élő vakcinatörzsek használata terjedt el (116).

Az élő, attenuált, avirulens vakcinatörzsek nem okoznak megbetegedést, azonban – az inaktívált baktériumokat tartalmazó bakterinvakcinákkal ellentétben – képesek megtelepedni a madarak felső légúti nyálkahártyáján, kolonizálják azt, megelőzve ezzel a virulens törzsekkel történő fertőződést, sőt, esetenként a már jelenlévő virulens törzsek kiszorítására is képesek lehetnek (67). Ráadásul a vakcinatörzs jelenléte a légutakban a szervezet számára folyamatos antigéninjert jelent, ezáltal tartós nyálkahártya-immunitás alakul ki (57). További előnye a bakterinvakcinákkal szemben, hogy az élő vakcinatörzsek horizontális, egyes típusaik vertikális terjedésre is képesek, ami fokozza a védettségét a vegyes életkorú állományokban (67).

Az élő avirulens vakcinatörzsek az úgynevezett variáns vagy atipikus *M. gallisepticum* törzsek közé tartoznak. Ezekre a törzsekre jellemző, hogy virulenciájuk, fertőzőképességük és antigenitásuk csökkent (67). Variáns törzseket először az 1970-es évek elején írtak le csirkében (127). Később hasonló törzseket pulykából is izoláltak (2). Jelenleg négy élő vakcinatörzs érhető el a világ különböző országaiban:

A bakterinvakcinák előtt baktériumsejteket tartalmaznak

Az attenuált vakcinatörzsek kolonizálják a felső légutakat

F (Cevac[®] MG-F, Ceva Inc.; Poulvac[®] Myco F, Zoetis; AviPro[®] MG F, Elanco), 6/85 (Nobilis[®] MG 6/85, MSD Animal Health), ts-11 (TS-11[®], Boehringer Ingelheim; Vaxsafe[®] MG, Bioproperties) és a K törzs (K 5831, Vaxxinova Japan K.K.).

Az F-törzs természetes szelekcióval jött létre, az 1950-es években izolálta YAMAMOTO és ADLER (122). A törzs virulenciája és fertőzőképessége viszonylag alacsony, ennek ellenére leírták, hogy broilercsirkékben és pulykákban légzőszervi tüneteket idézhet elő, ilyen állományokban ezért az F-törzs nem alkalmazható (54, 68, 72, 73, 102, 103). Ezzel szemben árutojás-termelő állományok esetén kedvező hatással bír. A törzs az állatok felső légutaiban az állomány élete végéig perzisztál, hatékonyan véd a vad *M. gallisepticum* törzsek ellen és megakadályozza a tojástermelés csökkenését (11, 15, 16, 54, 65, 79). Az F-vakcina intraocularis vagy intranasalis csepp vagy permet formájában alkalmazható. A vakcina beadásának ideje 8 és 14 hetes kor között optimális, de szükség esetén 2 hetes korban vagy akár az alatt is adható, ha nagy a csibék vad törzsszel való fertőződésének veszélye (22, 74).

A 6/85-ös törzs ugyancsak természetes szelekcióval jött létre, leírása és a vakcina kifejlesztése EVANS és mtsai nevéhez köthető (19, 20). Csirkékben és pulykákban avirulens, ennek ellenére ezt a vakcinatörzset is csak csirkékben, árutojás-termelő állományokban alkalmazzák a tojástermelés csökkenésének megakadályozása érdekében. Gyenge fertőzőképességű, nem indukál szerológiai immunválaszt, de megfelelő védelmet nyújt a vad törzsek ellen (19, 70). Permet formájában adható, a 6/85-ös törzs a vakcinázást követően 4–8 hétig mutatható ki a felső légutakban (67).

A ts-11-es törzs jellemzését és a vakcinafejlesztést WHITHEAR és mtsai végezték (118, 119, 120). A törzs egy ausztrál izolátumból származó, kémiai mutagenézis útján létrejött hőérzékeny mutáns. A ts-11 csirkékben alkalmazható, avirulens, fertőzőképessége kicsi. Az immunitás kialakulása jellemzően lassú, ám tartós védeltséget nyújt a vad *M. gallisepticum* törzsekkel való fertőzéssel szemben, a törzs az állatok felső légutaiban az állomány élete végéig perzisztál (116). A növendékeknek intraokuláris csepp formájában adható (67).

Laboratóriumi körülmények között bizonyították, hogy az F-törzs képes kiszorítani a már fertőzött madarakból a vad törzset, az F-vakcinatörzs tehát az állomány fertőzöttségének fennállása esetén is megoldást jelenthet (58, 59). Hosszú távon, preventív céllal azonban célszerűbb az F-törzsnél avirulensebb ts-11 vagy 6/85 alkalmazása, telepi kísérletek bizonyítják ugyanis, hogy ezek több éven át tartó, megfelelő protokoll szerinti használata az általános járványügyi előírások betartása mellett tartós védelmet nyújt a virulens *M. gallisepticum* törzsekkel szemben (67).

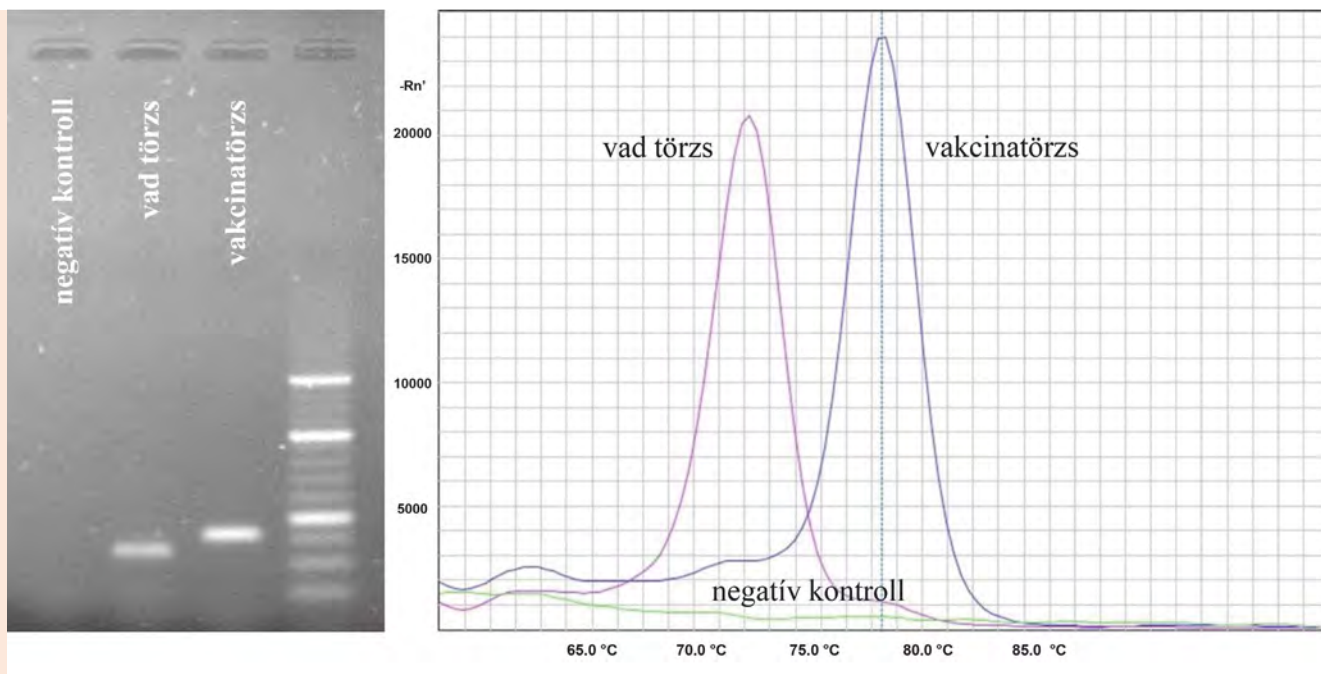
A K-törzs az Amerikai Egyesült Államokból származó, természetes eredetű avirulens törzs, amely vakcinaként egyelőre csupán néhány távol-keleti országban érhető el. A vakcina igazoltan hatékony és biztonságos (26, 90), fertőzési kísérletekben az F-, ill. ts-11-vakcinatörzsekhez hasonló mértékben csökkentette a kórokozó által okozott megbetegedést broilercsirkékben és háztáji csirkékben (28).

Mivel az élő vakcinatörzsek használata világszerte széleskörben elterjedt, a vakcinatörzsek virulens, vad formáktól való elkülönítése nélkülözhetetlen (116). Ennek nehézsége, hogy a vakcinatörzsek hatásmechanizmusának genetikai háttere még nem teljesen tisztázott, ráadásul előfordulhat az is, hogy a vakcinatörzsek az állományban passzálódva visszanyerik virulenciájukat (18). A vakcinatörzsek azonosítására korábban alkalmazott DNS-ujjlenyomat vizsgálatokat (amplified fragment length polymorphism, AFLP; random amplified polymorphic DNA, RAPD) (23; 49) napjainkban a jobb reprodukálhatóságú és kevésbé munkaigényes szekvenciaalapú elkülönítő módszerek váltották fel (GTS; PCR; TaqMan próba; high-resolution melt curve analysis, HRM) (21, 27, 41, 42, 43, 90, 98). Ide tartoznak a korábban már említett genotipizáló vizsgálatok (MLST, cgMLST) is (4, 38, 39).

Fontos diagnosztikai lépés a vakcinatörzseknek a virulens, vad formáktól való elkülönítése

A szekvenciaalapú elkülönítő módszerek többsége azonban meglehetősen költséges vagy speciális laboratóriumi felszereltséget igényel.

A *M. gallisepticum* vakcinatörzsek vad típustól való elkülönítésének gyors, egyszerű és költséghatékony módja a MAMA- (mismatch amplification mutation assay) rendszerek használata. Ezek a PCR-alapú eljárások vakcina-specifikus pontmutációk alapján teszik lehetővé az elkülönítést (7). A módszer előnye, hogy a vizsgálatok közvetlenül klinikai mintákon is elvégezhetők, nincs szükség izolálásra, ezenkívül hagyományos és real-time PCR segítségével egyaránt kivitelezhetők (7. ábra). Valamennyi kereskedelmi forgalomban lévő élő vakcinatörzs elkülönítésére rendelkezésre áll már egy vagy több MAMA-rendszer (3, 110).



7. ÁBRA. A K-vakcinatörzs vad típusú *M. gallisepticum* izolátumtól való elkülönítése MAMA- (mismatch amplification mutation assay) módszer segítségével termék méret és olvadási hőmérséklet alapján

FIGURE 7. Differentiation of K vaccine strain from wild type *M. gallisepticum* isolate with MAMA (mismatch amplification mutation assay) method based on product size and melting temperature

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A cikk elkészültét a Magyar Tudományos Akadémia Lendület pályázata (LP2012-22), a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal K_16 (119594) és KKP19 (129751) pályázatai, továbbá az MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíja és az Innovációs és Technológiai Minisztérium Új Nemzeti Kiválóság Programjának Bolyai+ Felsőoktatási Fiaatal Oktatói, Kutatói Ösztöndíja (ÚNKP-19-4-ÁTE-1) támogatták.

IRODALOM

1. AMMAR, A. M. – ABD EL-AZIZ, N. K. et al.: Mutations of domain V in 23S ribosomal RNA of macrolide resistant *Mycoplasma gallisepticum* isolates in Egypt. *J. Infect. Dev. Ctries.*, 2016. 10. 807–813.
2. AVAKIAN, A. P. – LEY, D. H. – MCBRIDE, M. A.: Humoral immune response of turkeys to strain S6 and a variant *Mycoplasma gallisepticum* studied by immunoblotting. *Avian Dis.*, 1992. 36. 69–77.
3. BEKŐ, K. – KOVÁCS, Á. B. – KREIZINGER, Z. – MARTON, S. – BÁNYAI, K. – BÁNÁTI, L. – CATANIA, S. – BRADBURY, J. – LYSNYANSKY, I. – OLAOGUN, O. M. – GYURANECZ, M.: Development of mismatch amplification mutation assay (MAMA) for the rapid differentiation of *Mycoplasma gallisepticum* K vaccine strain from field isolates. *Avian Pathol.*, 2020. 49. doi.org/10.1080/03079457.2020.1744523
4. BEKŐ, K. – KREIZINGER, Z. – SULYOK, K. M. – KOVÁCS, Á. B. – GRÓZNER, D. – CATANIA, S. – BRADBURY, J. – LYSNYANSKY, I. – OLAOGUN, O. M. – CZANIK, B. – ELLAKANY, H. – GYURANECZ, M.: Genotyping *Mycoplasma gallisepticum* by multilocus sequence typing. *Vet. Microbiol.*, 2019. 231. 191–196.
5. BENČINA, D. – KLEVEN, S. H. et al.: Variable expression of epitopes on the surface of *Mycoplasma gallisepticum* demonstrated with monoclonal antibodies. *Avian Pathol.*, 1994. 23. 19–36.
6. BÉBÉAR, C. M. – BÉBÉAR, C.: Antimicrobial agents. In: RAZIN, S. – HERRMANN, R. (eds.): *Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, NY. 2002. 545–566.
7. BIRDSSELL, D. N. – PEARSON, T. et al.: Melt analysis of mismatch amplification mutation assays (Melt-MAMA): a functional study of a cost-effective SNP genotyping assay in bacterial models. *PLoS One*, 2012. 7. e32860.
8. BRADBURY, J. M.: Rapid biochemical tests for characterization of the Mycoplasmatales. *J. Clin. Microbiol.*, 1977. 5. 531–534.
9. BRADBURY, J. M. – ABDOL-WAHAB, O. M. et al.: *Mycoplasma imitans* sp. nov. is related to *Mycoplasma gallisepticum* and found in birds. *J. Syst. Bacteriol.*, 1993. 43. 721–728.
10. BRADBURY, J. M. – LEVISOHN, S.: Experimental infections in poultry. In: RAZIN, S. – TULLY, J. G. (eds.): *Molecular and diagnostic procedures in mycoplasmaology*. Academic Press, Orlando, FL. 1996. 361–370.
11. CARPENTER, T. E. – MALLINSON, E. T. et al.: Vaccination with F-strain *Mycoplasma gallisepticum* to reduce production losses in layer chickens. *Avian Dis.*, 1981. 25. 404–409.
12. CHIN, R. P. – DAFT, B. M. et al.: Meningoencephalitis in commercial meat turkeys associated with *Mycoplasma gallisepticum*. *Avian Dis.*, 1991. 35. 986–993.
13. CITTI, C. – BLANCHARD, A.: Mycoplasmas and their host: emerging and re-emerging minimal pathogens. *Trends Microbiol.*, 2013. 21. 196–203.
14. COOKSON, K. C. – SHIVAPRASAD, H. L.: *Mycoplasma gallisepticum* infection in chukar partridges, pheasants, and peafowl. *Avian Dis.*, 1994. 38. 914–921.
15. CUMMINGS, T. S. – KLEVEN, S. H.: Evaluation of protection against *Mycoplasma gallisepticum* infection in chickens vaccinated with the F strain of *M. gallisepticum*. *Avian Dis.*, 1986. 30. 169–171.
16. CUNNINGHAM, D. L. – OLSON, N. O.: *Mycoplasma gallisepticum* vaccination of birds in a multiple age laying flock. *Poult. Sci.*, 1978. 15. 1131–1132.
17. DOMERMUTH, C. H. – GROSS, W. B. – DUBOSE, R. T.: Mycoplasmal salpingitis of chickens and turkeys. *Avian Dis.*, 1967. 11. 393–398.
18. EL-GAZZAR, M. – LAIBINIS, V. A. – FERGUSON-NOEL, N. M.: Characterization of a ts-11-like *Mycoplasma gallisepticum* isolate from commercial broiler chickens. *Avian Dis.*, 2011. 55. 569–574.
19. EVANS, R. D. – HAFEZ, Y. S.: Evaluation of a *Mycoplasma gallisepticum* strain exhibiting reduced virulence for prevention and control of poultry mycoplasmosis. *Avian Dis.*, 1992. 36. 197–201.
20. EVANS, R. D. – HAFEZ, Y. S. – SCHREURS, C. S.: Demonstration of the genetic stability of a *Mycoplasma gallisepticum* strain following *in vivo* passage. *Avian Dis.*, 1992. 36. 554–560.
21. EVANS, J. D. – LEIGH, S. A.: Differentiation of *Mycoplasma gallisepticum* vaccine strains ts-11 and 6/85 from commonly used *Mycoplasma gallisepticum* challenge strains by PCR. *Avian Dis.*, 2008. 52. 491–497.
22. FABRICANT, J.: Immunization of chickens against *Mycoplasma gallisepticum* infection. *Am. J. Vet. Res.*, 1975. 36. 566–567.
23. FAN, H. H. – KLEVEN, S. H. – JACKWOOD, M. W.: Application of polymerase chain reaction with arbitrary primers to strain identification of *Mycoplasma gallisepticum*. *Avian Dis.*, 1995. 39. 729–735.
24. FEBERWEE, A. – DIJKMAN, R. et al.: Quantification of the horizontal transmission of *Mycoplasma synoviae* in non-vaccinated and MS-H-vaccinated layers. *Avian Pathol.*, 2017. 46. 346–358.
25. FEBERWEE, A. – MEKKES, D. R. et al.: Comparison of culture, PCR, and different serologic tests for detection of *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae* infections. *Avian Dis.*, 2005. 49. 260–268.
26. FERGUSON-NOEL, N. M. – COOKSON, K.: The efficacy of three commercial *Mycoplasma gallisepticum* vaccines in laying hens. *Avian Dis.*, 2012. 56. 272–275.
27. FERGUSON-NOEL, N. M. – HEPP, D. et al.: Use of molecular diversity of *Mycoplasma gallisepticum* by gene-targeted sequencing (GTS) and random amplified polymorphic DNA (RAPD) analysis for epidemiological studies. *Microbiology*, 2005. 151. 1883–1893.
28. FERGUSON-NOEL, N. M. – WILLIAMS, S. M.: The efficacy of *Mycoplasma gallisepticum* K-strain live vaccine in broiler and layer chickens. *Avian Pathol.*, 2015. 44. 75–80.
29. FRASER, C. M. – GOCAYNE, J. D. et al.: The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*. *Science*, 1995. 270. 397–403.
30. FREY, M. L. – HANSON, R. P. – ANDERSON, D. P.: A medium for the isolation of avian mycoplasmas. *Am. J. Vet. Res.*, 1968. 29. 2163–2171.
31. GANAPATHY, K. – BRADBURY, J. M.: Pathogenicity of *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma imitans* in red-legged partridges (*Alectoris rufa*). *Avian Pathol.*, 1998. 27. 455–463.
32. GARCIA, M. – ELFAKI, M. G. – KLEVEN, S. H.: Analysis of the variability of *Mycoplasma gallisepticum* surface antigens. *Vet. Microbiol.*, 1994. 42. 147–158.
33. GARCIA, M. – IKUTA, N. et al.: Evaluation and comparison of various PCR methods for detection of *Mycoplasma gallisepticum* infection in chickens. *Avian Dis.*, 2005. 49. 125–132.
34. GAURIVAUD, P. – LAIGRET, F. – BOVE, J. M.: Insusceptibility of members of the class Mollicutes to rifampin: studies of the *Spiroplasma citri* RNA polymerase beta-subunit gene. *Antimicrob. Agents Ch.*, 1996. 40. 858–862.
35. GAUTIER-BOUCHARDON, A. V.: Antimicrobial Resistance in *Mycoplasma* spp. *Microbiol. Spectr.*, 2018. 6. 1–21.

36. GERCHMAN, I. – LEVISOHN, S. et al.: Characterization of *in vivo*-acquired resistance to macrolides of *Mycoplasma gallisepticum* strains isolated from poultry. *Vet. Res.*, 2011. 42. 90.
37. GERCHMAN, I. – LYSNYANSKY, I. et al.: *In vitro* susceptibilities to fluoroquinolones in current and archived *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae* isolates from meat-type turkeys. *Vet. Microbiol.*, 2008. 131. 266–276.
38. GHANEM, M. – EL-GAZZAR, M.: Development of a multilocus sequence typing assay for *Mycoplasma gallisepticum*. *Avian Dis.*, 2019. 63. 693–702.
39. GHANEM, M. – WANG, L. et al.: Core genome multilocus sequence typing: a standardized approach for molecular typing of *Mycoplasma gallisepticum*. *J. Clin. Microbiol.*, 2017. 56. e01145–17.
40. GHARAIBEH, S. – AL-RASHDAN, M.: Change in antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma gallisepticum* field isolates. *Vet. Microbiol.*, 2011. 150. 379–383.
41. GHORASHI, S. A. – BRADBURY, J. M. et al.: Comparison of multiple genes and 16S-23S rRNA intergenic space region for their capacity in high resolution melt curve analysis to differentiate *Mycoplasma gallisepticum* vaccine strain ts-11 from field strains. *Vet. Microbiol.*, 2013. 167. 440–447.
42. GHORASHI, S. A. – KANCI, A. – NOORMOHAMMADI, A. H.: Evaluation of the capacity of PCR and high-resolution melt curve analysis for identification of mixed infection with *Mycoplasma gallisepticum* strains. *PLoS One*, 2015. 10. 1–14.
43. GHORASHI, S. A. – NOORMOHAMMADI, A. H. – MARKHAM, P. F.: Differentiation of *Mycoplasma gallisepticum* strains using PCR and high-resolution melting curve analysis. *Microbiology*, 2010. 156. 1019–1029.
44. GLISSON, J. R. – KLEVEN, S. H.: *Mycoplasma gallisepticum* vaccination: effects on egg transmission and egg production. *Avian Dis.*, 1984. 28. 406–415.
45. GLISSON, J. R. – KLEVEN, S. H.: *Mycoplasma gallisepticum* vaccination: further studies on egg transmission and egg production. *Avian Dis.*, 1985. 29. 408–415.
46. GROSS, W. B.: Factors affecting the development of respiratory disease complex in chickens. *Avian Dis.*, 1990. 34. 607–610.
47. HANNAN, P. C. – WINDSOR, G. D. et al.: Comparative susceptibilities of various animal-pathogenic mycoplasmas to fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Ch.*, 1997. 41. 2037–2040.
48. HILDEBRAND, D.: Immunology and prophylaxis associated with the use of a *Mycoplasma gallisepticum* bacterin in chickens. *Clin. Vet.*, 1985. 108. 89–94.
49. HONG, Y. – GARCÍA, M. et al.: Differentiation of *Mycoplasma gallisepticum* strains using amplified fragment length polymorphism and other DNA-based typing methods published. *Avian Dis.*, 2005. 49. 43–49.
50. HYMAN, H. C. – LEVISOHN, S. et al.: DNA probes for *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae*: application in experimentally infected chickens. *Vet. Microbiol.*, 1989. 20. 323–338.
51. JORDAN, F. T.: The epidemiology of disease of multiple aetiology: the avian respiratory disease complex. *Vet. Rec.*, 1972. 90. 556–562.
52. JORDAN, F. T. W. – GILBERT, S. et al.: Effects of baytril, tylosin, and tiamulin on avian mycoplasmas. *Avian Pathol.*, 1989. 18. 659–673.
53. KERR, K. M. – OLSON, N. O.: Pathology in chickens experimentally inoculated or contact-infected with *Mycoplasma gallisepticum*. *Avian Dis.*, 1967. 11. 559–578.
54. KLEVEN, S. H.: Transmissibility of the F-strain of *Mycoplasma gallisepticum* in leghorn chickens. *Avian Dis.*, 1981. 25. 1005–1018.
55. KLEVEN, S. H.: *Mycoplasma* in the etiology of multifactorial respiratory diseases. *Poult. Sci.*, 1998a. 77. 1146–1149.
56. KLEVEN, S. H.: Mycoplasmosis. In: SWAYNE, D. E. – GLISSON, J. R. et al. (eds.): *A laboratory manual for the isolation and identification of avian pathogens*. American Association of Avian Pathologists. Kennett Square. PA. 1998b. 74–80.
57. KLEVEN, S. H.: Control of avian mycoplasma infections in commercial poultry. *Avian Dis.*, 2008. 52. 367–374.
58. KLEVEN, S. H. – JORDAN, F. T. W. – BRADBURY, J. M.: Avian mycoplasmosis (*Mycoplasma gallisepticum*). In: *Manual of standards for diagnostic tests and vaccines*. Office International des Epizooties. Paris. 1996. 512–521.
59. KLEVEN, S. H. – KHAN, M. I. – YAMAMOTO, R.: Fingerprinting of *Mycoplasma gallisepticum* strains isolated from multiple-age layers vaccinated with live F strains. *Avian Dis.*, 1990. 34. 984–990.
60. KLEVEN, S. H. – LEVISOHN, S.: Mycoplasma infections of poultry. In: TULLY, J. G. – RAZIN, S. (eds.): *Molecular and diagnostic procedures in mycoplasmaology*. Academic Press, New York, NY. 1996. 283–292.
61. LANDMAN, W. J. M.: Is *Mycoplasma synoviae* outrunning *Mycoplasma gallisepticum*? A viewpoint from the Netherlands. *Avian Pathol.*, 2014. 43. 2–8.
62. LANDMAN, W. J. M. – FEBERWEE, A.: Longitudinal field study on the occurrence of *Mycoplasma synoviae* in Dutch turkey flocks with lameness and experimental induction of the condition. *Avian Pathol.*, 2012. 41. 141–149.
63. LAUERMAN, L. H. – CHILINA, A. R. et al.: Avian mycoplasma identification using polymerase chain reaction amplicon and restriction fragment length polymorphism analysis. *Avian Dis.*, 1995. 39. 804–811.
64. LEVISOHN, S.: Antibiotic sensitivity patterns in field isolates of *Mycoplasma gallisepticum* as a guide to chemotherapy. *Isr. J. Med. Sci.*, 1981. 17. 661–666.
65. LEVISOHN, S. – DYKSTRA, M. J.: A quantitative study of single and mixed infection of the chicken trachea by *Mycoplasma gallisepticum*. *Avian Dis.*, 1987. 31. 1–12.
66. LEVISOHN, S. – GLISSON, J. R. – KLEVEN, S. H.: *In ovo* pathogenicity of *Mycoplasma gallisepticum* strains in the presence and absence of maternal antibody. *Avian Dis.*, 1985. 29. 188–197.
67. LEVISOHN, S. – KLEVEN, S. H.: Avian mycoplasmosis (*Mycoplasma gallisepticum*). *Rev. Sci. Tech.*, 2000. 19. 425–442.
68. LEY, D. H. – AVAKIAN, A. P. – BERKHOFF, J. E.: Clinical *Mycoplasma gallisepticum* infection in multiplier breeder and meat turkeys caused by F strain: identification by SDS-PAGE, restriction endonuclease analysis, and the polymerase chain reaction. *Avian Dis.*, 1993. 37. 854–862.
69. LEY, D. H. – BERKHOFF, J. E. – MCLAREN, J. M.: *Mycoplasma gallisepticum* isolated from house finches (*Carpodacus mexicanus*) with conjunctivitis. *Avian Dis.*, 1996. 40. 480–483.
70. LEY, D. H. – MCLAREN, J. M. et al.: Transmissibility of live *Mycoplasma gallisepticum* vaccine strains ts-11 and 6/85 from vaccinated layer pullets to sentinel poultry, and identification by random amplified polymorphic DNA (RAPD) analysis. *Avian Dis.*, 1997. 41. 187–194.
71. LEY, D. H. – YODER, H. W. JR.: *Mycoplasma gallisepticum* infection. In: CALNEK, B. W. – BARNES, H. J. et al.: *Diseases of poultry*. Mosby-Wolfe, London. 1997. 194–207.

72. LIN, M. Y. – KLEVEN, S. H.: Egg transmission of two strains of *Mycoplasma gallisepticum* in chickens. *Avian Dis.*, 1982a. 26. 487–495.
73. LIN, M. Y. – KLEVEN, S. H.: Pathogenicity of two strains of *Mycoplasma gallisepticum* in turkeys. *Avian Dis.*, 1982b. 26. 360–364.
74. LUGINBUHL, R. E. – TOURTELLOTTE, M. E. – FRAZIER, M. N.: *Mycoplasma gallisepticum* – control by immunization. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1967. 143. 234–238.
75. LUTTRELL, M. P. – FISCHER, J. R. et al.: Field investigation of *Mycoplasma gallisepticum* infections in house finches (*Carpodacus mexicanus*) from Maryland and Georgia. *Avian Dis.*, 1996. 40. 335–341.
76. MACOWAN, K. J. – RANDALL, C. J. – BRAND, T. F.: Cloacal infection with *Mycoplasma gallisepticum* and the effect of inoculation with H-120 infectious bronchitis vaccine virus. *Avian Pathol.*, 1983. 12. 497–504.
77. McCORMACK, W. M.: Susceptibility of mycoplasmas to antimicrobial agents: clinical implications. *Clin. Infect. Dis.*, 1993. 17. S200–S201.
78. MÉSZÁROS J.: A fertőző állatbetegségek elleni védekezés 20 éve a hazai irodalom tükrében. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 1966. 1. 1–12.
79. MOHAMMED, H. O. – CARPENTER, T. E. – YAMAMOTO, R.: Economic impact of *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae* in commercial layer flocks. *Avian Dis.*, 1987. 31. 477–482.
80. NAKAMURA, K. – UEDA, H. et al.: Effect of mixed live vaccine (Newcastle disease and infectious bronchitis) and *Mycoplasma gallisepticum* on the chicken respiratory tract and on *Escherichia coli* infection. *J. Comp. Pathol.*, 1994. 111. 33–42.
81. NAYLOR, C. J. – AL-ANKARI, A. R. et al.: Exacerbation of *Mycoplasma gallisepticum* infection in turkey by rhinotracheitis virus. *Avian Pathol.*, 1992. 21. 295–305.
82. NOORMOHAMMADI, A. H. – MARKHAM, P. F. et al.: A novel mechanism for control of antigenic variation in the haemagglutinin gene family of *M. synoviae*. *Mol. Microbiol.*, 2000. 35. 911–923.
83. NOORMOHAMMADI, A. H. – WHITHEAR, K. G.: Comparison of the short-term and long-term efficacies of the *Mycoplasma gallisepticum* vaccines ts-11 and 6/85. *Avian Pathol.*, 2019. 48. 238–244.
84. NUNOYA, T. – KANAI, K. et al.: Natural case of salpingitis apparently caused by *Mycoplasma gallisepticum* in chickens. *Avian Pathol.*, 1997. 26. 391–398.
85. NUNOYA, T. – YAGIHASHI, T. et al.: Occurrence of keraconjunctivitis apparently caused by *Mycoplasma gallisepticum* in layer chickens. *Vet. Pathol.*, 1995. 32. 11–18.
86. OLAITAN, A. O. – MORAND, S. – ROLAIN, J. M.: Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front. Microbiol.*, 2014. 5. 643.
87. PAKPINYO, S. – SASIPREEYAJAN, J.: Molecular characterization and determination of antimicrobial resistance of *Mycoplasma gallisepticum* isolated from chickens. *Vet. Microbiol.*, 2007. 125. 59–65.
88. POWER, J. – JORDAN, F. T. W.: The virulence of *Mycoplasma gallisepticum* for embryonated fowl eggs. *Res. Vet. Sci.*, 1973. 14. 259–261.
89. POWER, J. – JORDAN, F. T. W.: Unilateral enlargement of the eye in chicks infected with a strain of *Mycoplasma gallisepticum*. *Vet. Rec.*, 1976. 99. 102.
90. RAVIV, Z. – CALLISON, S. A. et al.: Strain differentiating real-time PCR for *Mycoplasma gallisepticum* live vaccine evaluation studies. *Vet. Microbiol.*, 2008. 129. 179–187.
91. RAVIV, Z. – KLEVEN, S. H.: The development of diagnostic real-time Taqman PCRs for the four pathogenic avian mycoplasmas. *Avian Dis.*, 2009. 53. 103–107.
92. RAVIV, Z. – LEY, D. H.: *Mycoplasma gallisepticum* infection. In: Mycoplasmosis. In: SWAYNE, D. E. (eds.): *Diseases of poultry*. John Wiley & Sons Inc., Hoboken, NJ. 2013. 877–893.
93. RAZIN, S.: Identification of mycoplasma colonies. In: RAZIN, S. – TULLY, J. G. (eds.): *Methods in mycoplasmaology, mycoplasma characterization*. Academic Press, New York, NY. 1983. 83–88.
94. RAZIN, S.: Mycoplasma adherence. In: RAZIN, S. – BARILE, M. (eds.): *The mycoplasmas: mycoplasma pathogenicity*. Academic Press, Orlando, FL. 1985. 161–202.
95. RAZIN, S.: Peculiar properties of mycoplasmas: the smallest self-replicating prokaryotes. *FEMS Microbiol. Lett.*, 1992. 100. 423–432.
96. RAZIN, S. – YOGEV, D. – NAOT, Y.: Molecular biology and pathogenesis of mycoplasmas. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 1998. 62. 1094–1156.
97. REIS, R. – YAMAMOTO, R.: Pathogenesis of single and mixed infections caused by *Mycoplasma meleagridis* and *Mycoplasma gallisepticum* in turkey embryos. *Am. J. Vet. Res.*, 1971. 32. 63–74.
98. RICKETTS, C. – PICKLER, L. et al.: Identification of strain-specific sequences that distinguish a *Mycoplasma gallisepticum* vaccine strain from field isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2017. 55. 244–252.
99. RIMLER, R. B. – DAVIS, R. B. et al.: Infectious coryza: preventing complicated coryza with *Haemophilus gallinarum* and *Mycoplasma gallisepticum* bacterins. *Avian Dis.*, 1978. 22. 140–150.
100. ROBERT-GUROFF, M.: Replicating and non-replicating viral vectors for vaccine development. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2007. 18. 546–556.
101. ROBERTS, D. H. – McDANIEL, J. W.: Mechanism of egg transmission of *Mycoplasma gallisepticum*. *J. Comp. Pathol.*, 1967. 77. 439–442.
102. RODRIGUEZ, R. – KLEVEN, S. H.: Evaluation of a vaccine against *Mycoplasma gallisepticum* in commercial broilers. *Avian Dis.*, 1980a. 24. 879–889.
103. RODRIGUEZ, R. – KLEVEN, S. H.: Pathogenicity of two strains of *Mycoplasma gallisepticum* in broiler chickens. *Avian Dis.*, 1980b. 24. 801–807.
104. ROSENGARTEN, R. – YOGEV, D.: Variant colony surface antigenic phenotypes within mycoplasma strain populations: implications for species identification and strain standardization. *J. Clin. Microbiol.*, 1996. 34. 149–158.
105. SASIPREEYAJAN, J. – HALVORSON, D. A. – NEWMAN, J. A.: Effect of *Mycoplasma gallisepticum* bacterin on egg transmission and egg production. *Avian Dis.*, 1987. 31. 776–781.
106. SCHULTZ, K. K. – STRAIT, E. L. et al.: Optimization of an antibiotic sensitivity assay for *Mycoplasma hyosynoviae* and susceptibility profiles of field isolates from 1997 to 2011. *Vet. Microbiol.*, 2012. 158. 104–108.
107. SIRAND-PUGNET, P. – LARTIGUE, C. et al.: Being pathogenic, plastic, and sexual while living with a nearly minimal bacterial genome. *PLoS Genet.*, 2007. 3. e75.
108. SOERIPTO – WHITHEAR, K. G. et al.: Virulence and transmissibility of *Mycoplasma gallisepticum*. *Aust. Vet. J.*, 1989. 66. 65–72.
109. SPRYGIN, A. V. – ANDREYCHUK, D. B. et al.: Development of a duplex real-time TaqMan PCR assay with an internal control for the detection of *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae* in clinical samples from commercial and backyard poultry. *Avian Pathol.*, 2010. 39. 99–109.

110. Sulyok, K. M. – Kreizinger, Z. – Bekő, K. – Forró, B. – Marton, S. – Bányai, K. – Catania, S. – Ellis, C. – Bradbury, J. – Olaogun, O. M. – Kovács, Á. B. – Cserép, T. – Gyuranecz, M.: Development of molecular methods for the rapid differentiation of *Mycoplasma gallisepticum* vaccine strains from field isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2019. 57. e01084–18.
111. Szczepanek, S. M. – Tulman, E. R. et al.: Comparative genomic analyses of attenuated strains of *Mycoplasma gallisepticum*. *Infect. Immun.*, 2010. 78. 1760–1771.
112. Tanner, A. C. – Wu, C. C.: Adaptation of the Sensititre broth microdilution technique to antimicrobial susceptibility testing of *Mycoplasma gallisepticum*. *Avian Dis.*, 1992. 36. 714–717.
113. Taylor-Robinson, D. – Bébéar, C.: Antibiotic susceptibilities of mycoplasmas and treatment of mycoplasmal infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1997. 40. 622–630.
114. Thomas, L. – Davidson, M. – McClusky, R. T.: The production of cerebral polyarteritis by *Mycoplasma gallisepticum* in turkeys; the neurotoxic property of the mycoplasma. *J. Experim. Med.*, 1966. 123. 897–912.
115. Wang, H. – Fadl, A. A. – Khan, M. I.: Multiplex PCR for avian pathogenic mycoplasmas. *Mol. Cell. Probes.*, 1997. 11. 211–216.
116. Whithear, K. G.: Control of avian mycoplasmoses by vaccination. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 1996. 15. 1527–1553.
117. Whithear, K. G. – Bowtell, D. D. et al.: Evaluation and use of a micro-broth dilution procedure for testing sensitivity of fermentative avian mycoplasmas to antibiotics. *Avian Dis.*, 1983. 27. 937–949.
118. Whithear, K. G. – Soeripto – Ghiocas, E.: Efficacy of the ts-11 attenuated *Mycoplasma gallisepticum* vaccine strain. *IOM Lett.*, 1990a. 1. 361–362.
119. Whithear, K. G. – Soeripto et al.: Immunogenicity of a temperature sensitive mutant *Mycoplasma gallisepticum* vaccine. *Aust. Vet. J.*, 1990b. 67. 168–174.
120. Whithear, K. G. – Soeripto et al.: Safety of temperature sensitive mutant *Mycoplasma gallisepticum* vaccine. *Aust. Vet. J.*, 1990c. 67. 159–165.
121. Yagihashi, T. – Tajima, M.: Antibody responses in sera and respiratory secretions from chickens infected with *Mycoplasma gallisepticum*. *Avian Dis.*, 1986. 30. 543–550.
122. Yamamoto, R. – Adler, H. E.: Characterization of pleuropneumonia-like organisms of avian origin. Antigenic analysis of seven strains and their comparative pathogenicity for birds. *J. Infect. Dis.*, 1958. 102. 143–152.
123. Yamanouchi, K. – Barrett, T. – Kai, C.: New approaches to the development of virus vaccines for veterinary use. *Rev. Sci. Tech.*, 1998. 17. 641–653.
124. Yoder, H. W.: Preincubation heat treatment of chicken hatching eggs to inactivate mycoplasma. *Avian Dis.*, 1970. 14. 75–86.
125. Yoder, H. W.: Serologic response of chickens vaccinated with inactivated preparations of *Mycoplasma gallisepticum*. *Avian Dis.*, 1979. 23. 493–506.
126. Yoder, H. W.: Laboratory studies with inactivated oil-emulsion *Mycoplasma gallisepticum* vaccines. *Avian Dis.*, 1983. 27. 339–340.
127. Yoder, H. W.: A historical account of the diagnosis and characterization of strains of *Mycoplasma gallisepticum* of low virulence. *Avian Dis.*, 1986. 30. 510–518.
128. Zhang, G. Z. – Zhang, R. et al.: A safety assessment of a fowlpox-vectored *Mycoplasma gallisepticum* vaccine in chickens. *Poult. Sci.*, 2010. 89. 1301–1306.

Közlésre érk.: 2020. 02. 03.

Dr. Szigeti Gábor (1944–2020)

Akik ismerték és szerették hitetlenkedve és megdöbbenéssel vették a hírt, hogy a hazai állatorvosi mikológia és mikotoxikológia valamint a takarmánybiológia széles körben elismert tudós szakembere, a Miskolci Állategészségügyi Intézet egykori igazgatóhelyettese, DR. SZIGETI GÁBOR, életének 76. évében, 2020. február 18.án, váratlanul elhunyt.

SZIGETI GÁBOR, kémia–biológia szakos tanár a mezőgazdasági tudományok kandidátusa személyében nem csak egy kiváló mikológus, és különböző akadémiai bizottságok tagja, hanem a hazai és nemzetközi szakmai körökben elismert, közszeretnek és megbecsülésnek örvendő kollégánk, pályatársunk és barátunk ment el, a „minden élők útján”. Hirtelen halálával szinte követte mesterének, DR. ÁLDÁSY PÁL igazgatónak példáját, akit a munkatársak nevében, illetékes igazgatóhelyettesként 32 évvel ezelőtt, éppen GÁBOR búcsúztatott.

Szeretett kollégánk és barátunk emberi, szakmai alakját, a hazai állategészségügy és állattenyésztés fejlesztése érdekében végzett munkáját, példamutató szakmai, emberi életútját felidézve, hamvaitól március 8-án vettünk búcsút. Emlékének méltó megőrzését szívügyünknek tekintve, legyen szabad a volt munkatársak (állatorvosok, állattenyésztők, mikrobiológusok, mikológusok) és barátok nevében, SZIGETI GÁBOR szakmai életútját a Magyar Állatorvosok Lapja olvasói számára is dióhéjban az alábbiak szerint összefoglalni.

GÁBOR szakmai életútja 1969-ben, a sokunk számára oly kedves, Miskolci Állategészségügy Intézetben, DR. ÁLDÁSY PÁL igazgató atyai és baráti irányítása alatt és az intézeti szakemberek baráti, kollegiális támogatásával beindított kémiai, biokémiai, mikológiai és mikrobiológiai diagnosztikai munkával kezdődött, s e téren az első vidéki laborok megalakítását eredményezte. Igazgatói kezdeményezésre, a takarmányok gombák és mikotoxinok szennyeződésének állategészségügyi hatásai tárgyában, PROF. BÁNHEGYI JÓZSEF (ELTE-TTK Mikrobiológiai Tanszék) témavezetésével, elkészítette és 1976-ban sikeresen megvédte *kandidátusi disszertációját*, amely témakörben másokat is önzetlenül oktatott, segített. Ugyanakkor, egy percig nem feledkezett el a gyakorlatban (elsősorban az állattartó nagyüzemekben) jelentkező, sokszor igen jelentős veszteségek okának felderítését célzó helyszíni vizsgálatokról sem. Kiszállásain is megnyilvánuló sokoldalú tudását, problémamegoldó készségét, a kollégák örömmel és köszönettel hasznosították. Benne az „*Állománydiagnosztika*” egyik korai és jeles képviselőjét tisztelték. Ilyen minőségében GÁBOR is a „Miskolci (ÁLDÁSY-féle) Iskola” kiemelkedő egyénisége is volt.



Időközben 3 évig (1978–81) elismert szaktanácsadóként szolgált Kubában, a havannai Központi Élelmiszer-tudományi és Takarmányvizsgáló (un. bromatológiai) Intézetben, ahol a rendkívül nehéz és szokatlan körülmények ellenére is számos új vizsgálati módszert honosított meg, tovább öregbítve a magyar szakemberek és intézményeik jó hírnevét.

GÁBOR szakmai életének további fontos és érdekes állomása a „Mosonmagyaróvári Mezőgazdasági Akadémia” (jelenleg: Széchenyi István Egyetem, Mezőgazdasági és Élelméztudományi Kar) Takarmányozástani Tanszéke volt (1988–1991), ahol PROF. SCHMIDT JÁNOS meghívására, egyetemi docensként végzett takarmányozásélettani és takarmánytartósítási kísérleteket. Ezekhez a szükséges módszertani fejlesztésekkel, a modern műszerpark beszerzésével és hadrendbe állításával, kiváló kémiai alapismereteivel, valamint szellemes megoldásaival és nagy munkabírású, tettekész egyéniségével, nagyon eredményesen járult hozzá. Az így kialakított laboratóriumi háttérrel megerősödve vett részt az üzemi és laboratóriumi kísérletekben, a hazai és külföldi együttműködésekbe involváló kutatásokban, s hosszú időre megalapozta az idevonatkozó óvári kutatások további sikereit.

Később (1991–1996), addigi tudását és tapasztalatait az Állatorvostudományi Egyetem Központi Laboratóriumának vezetőjeként hasznosítva, azokat klinikai mikológiai és gyógyszerfejlesztési munkákkal egészítette ki. Többek között DR. KISS GABRIELLA kandidátusi és pályadíjas (1993) témájához nyújtott segítséget a kutyák sardjadzógomba (*Malassezia*) okozta fülgyulladására irányuló kutatásokban. Ezek eredményeként a kutyák igen gyakori és makacs, külsőhallójárat-gyulladására elleni kezeléseik sikerét tudták növelni.

1996-ban, diagnosztikai vénájának és a pesti intézeti kollégák hívásának engedve, az Országos Állategészségügyi Intézet Bakteriológiai Osztályának tudományos főmunkatársa, majd egyik vezetője lett, ahol a higiénés bakteriológiai osztály (takarmány-mikrobiológia, *Salmonella*- és *Campylobacter*-monitoring) munkáit irányította, miközben munkatársainak is lényeges segítséget nyújtott: pl. egy *Campylobacter* témájú PhD-munkához (DR. SCHWEIZER NÓRA) és az algák (*Prototheca*) okozta tőgygyulladását célzó kutatásokhoz (DR. JÁNOSI SZILÁRD). Az állategészségügyi jelentőségű gombákra vonatkozó ismereteket könyv alakban foglalta össze. 2006-ban innen ment nyugdíjba.

Nyugdíjasként is (2006–2019) gyakran belátogatott volt munkahelyeire, folytatta/fokozta széles körű együttműködéseit a barátok, kollégák laboratóriumaival. A legfrissebb szakmai eredményekről folyamatosan igyekezett tájékozódni és megerősítette munka kapcsolatait több fontos magyar gyógyszer- és takarmányfejlesztő céggel is. Ezek egyikének (Europharmavet) keretében DR. VUCSKITS ANDRÁSSAL és DR. PÁLFI VILMOSSAL, számos új, elsősorban nagyüzemi állatállományok immunvédelmét erősítő termékeket fejlesztettek ki.

A diagnosztika, az oktatás és kutatás mellett röviden meg kell emlékeznünk GÁBOR tudományos közéleti és szakmai továbbképző szerepéről is, amelynek keretében a mindig frissen tartott ismereteit közérthető és érdekfeszítő stílusban, tudományos megalapozottsággal, számos hazai konferencián és továbbképző értekezleten vagy bizottsági ülésen adta elő. Tudását igényeltük az MTA Miskolci Területi Bizottsága, és az MTA Állattenyésztési Bizottsága, valamint az MTA Állatorvostudományi Bizottság, *Salmonella*-albizottsága keretében,

továbbá egyetemi és szakmai szervezetek rendezvényein. A szakmai/ tudományos könyvek, közlemények írására kevesebb ideje maradt. Az 1970-es és 2010-es évek vége között az adatbázisok 4 könyvét és könyvfejezeteit, továbbá 40 közleményét regisztrálják, melyekre a szakterület sajátosságait figyelembe véve, nagy gyakorisággal (eddig több mint 400 esetben) hivatkoztak.

Könyvei közül kiemelendők: „Az állategészségügyi jelentőségű gombák” (1997), s a társszerzőkkel írt: „Állatorvosi általános takarmányozástan” (1996), a „Mikotoxinok, toxinogén gombák, mikotoxikózisok” (1990), valamint az „A takarmányozás alapjai” (2003) c. könyvek. A gyakorlat és a tudomány számára legalább ilyen fontos az a 10 fölötti számú szabadalom és védett eljárás is, amelyeket a fenti szakterületeken munkatársaival jegyzett.

Elismerései, Díjai: Akadémiai Díj (1978), Kubai Állategészségügyi Tanács elismerése (1980), MÉM (minisztériumi) Kiváló Munkáért (1985), Márkus György-Díj (1993) és más külföldi díjak.

Meg kell azonban jegyezni, hogy GÁBORNAK az ilyen díjak helyett sokkal nagyobb örömet okozott, ha elképzeléseit sikeresen tudta megvalósítani és ez által valamit előbbre vinni.

Ezen stációk, szakmai eredmények és elismerések mellett ide kívánczok, hogy számunkra legalább olyan fontos, vagy még fontosabb volt az a különleges, lelkesedni és lelkesíteni tudó, örökké mosolygó és ötletelő „Gábori Egyéniség”, akinek elvesztése szakadéknyi űrt hagy most mindazok életében, akik őt ismerték, szerették és tisztelték.

Nagy Béla, MTA r. tagja

**Neurohumoral and
biochemical background
of feline idiopathic cystitis**

Literature review

P. Hatala*
A. Lajos
K. Orbán
G. Mátis
Zs. Neogrády

ÁTE Élettani és Biokémiai Tanszék,
Biokémiai Osztály
H-1078 Budapest, István utca 2.

*e-mail: hatala.patti@gmail.com

Macskák idiopatikus húgyhólyaggyulladásának neurohumorális és biokémiai háttere

Irodalmi összefoglaló

Hatala Patrícia*, Lajos Andrea, Orbán Kata, Mátis Gábor, Neogrády Zsuzsanna

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők jelen irodalmi összefoglalóban ismertetik a házimacskák idiopatikus húgyhólyaggyulladásának előfordulását, kóroktanát, kórfejlődésének neurohumorális és biokémiai hátterét, diagnosztikai, kezelési lehetőségeit, ill. a betegség *in vitro* vizsgálatának lehetséges módjait. A kórkép a házimacskák körében világszerte elterjedt, alsó húgyúti tünetekkel – pl. gyakori vizelési inger, nehezített vizelés, véres vizelet – járó betegsége, amelynek kórfejlődése jelenleg nem teljesen tisztázott, azonban korábbi irodalmi adatok alapján elmondható, hogy kialakulásában több szervrendszer – húgyhólyag, mellékvese, idegrendszer, immunrendszer – együttesen érintett.

SUMMARY

In the present literature review, the authors describe the occurrence, neurohumoral and biochemical background, pathomechanism, clinical findings, diagnostics and therapy of Feline Idiopathic Cystitis (FIC). Lower urinary tract dysfunction caused by different pathological factors, such as bacterial urinary tract infections, neoplasia, urolithiasis or parasites, is one of the most common diseases in domestic cats worldwide. However, the factors causing the clinical signs may also be unknown, in which case the disease is called idiopathic cystitis. These symptoms can include variable combination of haematuria, stranguria, dysuria and periuria.

The exact cause and pathogenesis of the disease are not well understood, but widely studied, hence FIC can be a multifactorial disease, which is a complex interaction between the urinary bladder, adrenal glands, nervous system, immune system and the environment where the cat lives. Based on former studies it is strongly suggested that stress may have an important role in the history of FIC, so the examination of this factor is essential to gain a deeper knowledge of the development of the disease.

Currently there is no well-accepted diagnostic test for FIC; therefore, the disease is mostly diagnosed by excluding other options. Abdominal radiography and ultrasonography, urinalysis including bacterial culture and in rare cases cystoscopy are needed to exclude other diseases causing lower urinary tract signs. For the management of the FIC multimodal environmental modification and analgesic therapy should be provided.

The authors also investigate the pathomechanism of FIC by creating a primary uroepithelial cell culture of feline origin as an *in vitro* system, which could be useful in analysing the effects of various factors (such as bacterial, hormonal, nervous, immunological, toxic, etc.) separately or in a targeted combination.

Az alsó húgyúti tünetek, mint pl. gyakori, nehéz, fájdalmas vizeletürítés, valamint a szobatisztaság elvesztése a leggyakoribb okok közé tartoznak, amelyekkel a macskatartók felkeresik állatorvosaikat. A tünetegyüttest összefoglalóan az angol elnevezésből származóan rövidítve FLUUDT-nak (Feline Lower Urinary Tract Disease) nevezzük. Az elnevezés rendkívül sokféle betegséget foglal magában, többek közt pl. húgykövesség, daganat, húgyúti bakteriális fertőzöttség, parazitás fertőzöttség, az alsó húgyutak anatómiai rendellenessége, sérülése, szűkülete. Gyakran előfordul, hogy az említett kórképek egyikét sem lehet diagnosztizálni a tüneteket mutató egyedeknél, ilyenkor a betegséget idiopatikus (ismeretlen oktanú) húgyhólyaggyulladásnak vagy a kórkép angol elnevezéséből származóan rövidítve FIC-nek (Feline Idiopathic Cystitis) nevezzük (33, 43). Amennyiben cisztoszkópiás vizsgálatot végeznek a tüneteket mutató macskákban, és a húgyhólyag submucosa-rétegében a kórképre jellemző pontszerű, petechiális vérzések láthatóak, a betegséget interstitialis húgyhólyaggyulladásnak is nevezik (12). Ez az elnevezés tükrözi a tünetekben és kórfejlődésben is megmutatkozó hasonlóságokat az embereket érintő, idiopatikus kismencedei fájdalomérzettel és gyakori vizeletürítéssel járó humán interstitialis cystitis (IC) nevű betegséggel (11). A tünetegyüttes végső elnevezése a betegség komplexitása miatt sokáig megválaszolatlan kérdés volt, többek között gyakran találóan Pandora-szindrómának is nevezik a szakirodalomban, leginkább, amikor az alsó húgyúti tünetek mellett más stresszhez köthető tünetek is megjelennek, pl. emésztőszervi vagy bőrtünetek (8). A kórkép pontos oka és kórfejlődése még ismeretlen, azonban széleskörűen tanulmányozott, és korábbi kutatások alapján elmondható, hogy egy összetett, többtényezős betegségről van szó, amelynek kialakulásában részt vesz a húgyhólyag, az idegrendszer, a mellékvese, az immunrendszer és nem elhanyagolható a macskatartás kultúrájának, így a macskák életterének megváltozása, a természetből lakásba kerülése (18).

Az alsó húgyúti tünetek a leggyakoribb okok közé tartoznak, amelyekkel a macskatartók felkeresik állatorvosaikat

A macskák idiopatikus húgyhólyaggyulladására hasonlít az emberek interstitialis cystitisére

Az esetek kb. 50%-ában az FLUUDT hátterében nincs konkrét diagnózis

ELŐFORDULÁS, HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐK

Számos tanulmány igazolja, hogy a FLUUDT leggyakrabban ismeretlen eredetű, a tüneteket mutató macskák vizsgálata során az esetek 54–64%-ában nincs konkrét diagnózis, tehát a betegség idiopatikus (24, 33). A FIC első tünetei leggyakrabban 2 és 6 éves kor között jelentkeznek, nagyon ritkán fordulnak elő 1 évesnél fiatalabb vagy 10 évesnél idősebb macskákban. Két megjelenési formája közül – nem obstruktív és obstruktív – a nem obstruktív forma egyenlő arányban fordul elő a nőstény és kandúr macskákban, azonban mind a két nem esetén jellemző, hogy az ivartalanított egyedeknél a betegség gyakrabban jelentkezik, függetlenül a beavatkozás időpontjától (30). A húgycső elzáródásával járó obstruktív forma a kandúr macskák 20–55%-ában fordul elő (és csak elenyésző százalékban jelentkezik nőstényekben). Habár a húgycső átmérőjében nincs különbség az ivartalanított és az intakt hímváru állatok között, mégis jellemző, hogy a húgycső elzáródása gyakrabban fordul elő az ivartalanított hím ivarú macskákban (24, 30). A genetikai és epigenetikai okok mellett egyéb hajlamossító tényezők, pl. a súlyfelesleg, a kizárólagos lakásban tartás, a csökkent aktivitás, mozgásszegény életmód, ill. a környezeti stresszfaktorok, pl. többmacskás háztartás esetén az egyedek közötti konfliktus, szintén fontos szerepet játszhatnak a betegség kialakulásában (14, 15).

KÓRFEJLŐDÉS

A FIC pontos kórfejlődése a mai napig ismeretlen, azonban a leírt tanulmányok alapján elmondható, hogy a betegség inkább egy több szervrendszert is érintő szindrómának tekinthető, mintsem egy önálló kórképnek. A bevezetőben leírtak szerint

A FIC egy több szervrendszert is érintő szindrómának tekinthető

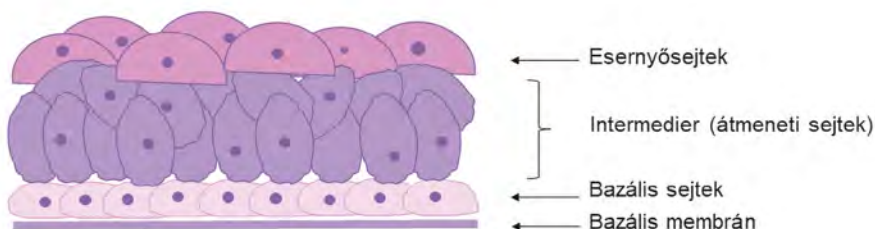
feltételezhetően a húgyhólyag, a központi idegrendszer és a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely rendellenességei együttesen vezetnek a betegség klinikai tünetekben történő megnyilvánulásához.

A HÚGYHÓLYAG RENDELLENESSÉGEI

A betegségben érintett egyedek húgyhólyagja mind működésbeli, mind anatómiai változásokon megy keresztül egészséges társaikhoz képest. Ahhoz azonban, hogy ezeket a változásokat megérthessük, szükséges a húgyhólyag felépítésének áttekintése. A húgyhólyagot, a húgyvezeték, a húgycső felső harmadát és a vesemenedéct bélelő hámréteget urotheliumnak nevezzük (32). Ezt a különleges hámot 3 réteg alkotja: a kötőszövethez csatlakozó bazális sejtekből álló réteg, majd az 1–2 sejtréteg vastagságú átmeneti sejtekből álló intermedier réteg, és végül a legfelső nagy, elterülő, jellegzetes alakú, úgynevezett esernyősejtekből álló réteg (1. ábra) (1). Az esernyősejtek tight junction-nal kapcsolódnak egymáshoz, amely gátolja a különböző ionok, baktériumok, ammónia, karbamid és egyéb anyagok szabad áramlását, ezáltal alkalmassá teszi a hámot arra, hogy egy védőgátat alakítson ki a vizelet és a véráram között. A leírt legfelső, esernyősejtekből álló réteg apikális felszínén található a glükózaminoglikánokból (GAG) álló réteget, amelynek a barrierfunkción kívül fontos szerepe van a különböző kórokozó baktériumok megtapadásának megakadályozásában is (45). Több korábbi tanulmány is leírja, hogy az urothelsejteknek nem csak passzív védelmi szerepe van, de neuronszerű, érzékelő tulajdonságuk miatt ők maguk lehetnek a célpontjai számos mechanikai és kémiai ingernek. BIRDER és mtsai leírták, hogy az egyes receptorok, pl. az alfa és a béta adrenerg receptorok, amelyek fontos elemei a noradrenerg idegsejtek jelátviteli működésének, nemcsak a hólyagban található idegsejtekben, de magukban a hólyaghámsejtekben is expresszálódnak (6, 7). A különböző kémiai anyagok, pl. prosztaglandinok, nitrogén-monoxid (NO), adenosin-trifoszfát (ATP), acetil-kolin felszabadulása a hámsejtekből arra utal, hogy ezek a sejtek nem csupán érzékelő, de jelátviteli tulajdonsággal is rendelkeznek, amely lehetővé teszi a kölcsönös kommunikációt a szomszédos urothelsejtekkel, ill. az idegsejtekkel is (6, 17, 20).

1. ÁBRA. A húgyhólyaghám felépítése

FIGURE 1. Structure of uroepithelium



A FIC-es macskákban a húgyhólyag átteresztőképessége megnövekszik vízzel, karbamiddal, ill. különböző ionokkal szemben

A FIC-es macskákban a húgyhólyag átteresztőképessége vízzel, karbamiddal, ill. különböző ionokkal szemben megnövekszik, és *in vitro* körülmények között vizsgálva a szerv transzepitheliális elektromos rezisztenciája (TER) csökken. A módszerrel két folyadéktér közti sejtréteg rezisztenciáját mérhetjük, amelynek fenntartásáért a két tér közti ionegyensúly a felelős. Ha a sejtek sérülnek, úgy romlik a sejtréteg integritása, tehát csökken az elektromos ellenállásuk, így a TER-értékük. Mindezek mellett a beteg macskák húgyhólyagja lemeztelenedett, alsóbb rétegből származó sejtekkel borított képet mutatott elektron-mikroszkóppal vizsgálva, ami feltehetőleg a sejtek megváltozott érési,

differenciálódási folyamataival áll összefüggésben (23, 36). FIC-ben szenvedő macskák esetében leírták a vizelet összes GAG-koncentrációjának csökkenését (9, 47), ill. egy specifikus GAG, a GP-51 mennyiségének csökkenését is (49), azonban a GAG-ok szerepét a betegség kórfejlődésében egyelőre nem sikerült tisztázni (38).

IDEGRENSZERI VÁLTOZÁSOK

A hámréteg felszínét borító GAG-réteg sérülésének és a hólyaghám megnövekedett áteresztőképességének köszönhetően a vizeletben található különböző ionok, pl. hidrogén-, kalcium- és kálium-ionok, ill. a hámsejtek sérülése közben felszabadult kémiai jelátviteli anyagok, pl. ATP, NO, acetyl-kolin, érintkeznek a submucosában elhelyezkedő fájdalomérző idegvégződésekkkel, irritálják azokat, és neurogén eredetű hólyaggyulladás alakul ki, ill. az ingerület eljut a gerincvelőbe, kismencedei fájdalomérzetet keltve. A fájdalom érzete az agyban felszabadít egy substance P (SP) nevű neurotranszmittert, amely a gyulladás helyén mutatható ki. Az SP-koncentráció helyi megnövekedése, valamint az SP hatására a hízósejtekből felszabaduló hisztamin fokozzák a gyulladás körüli erek áteresztőképességét, ami a gyulladás kialakulásának fontos feltétele. Mivel az SP-receptorok jelen vannak a húgyúti simaizomzatban is, így annak összehúzódása is bekövetkezik. Ennek következtében a húgyutak görcsös összehúzódásához hasonló állapot jön létre, ami nehezíti a vizeletürítést (34).

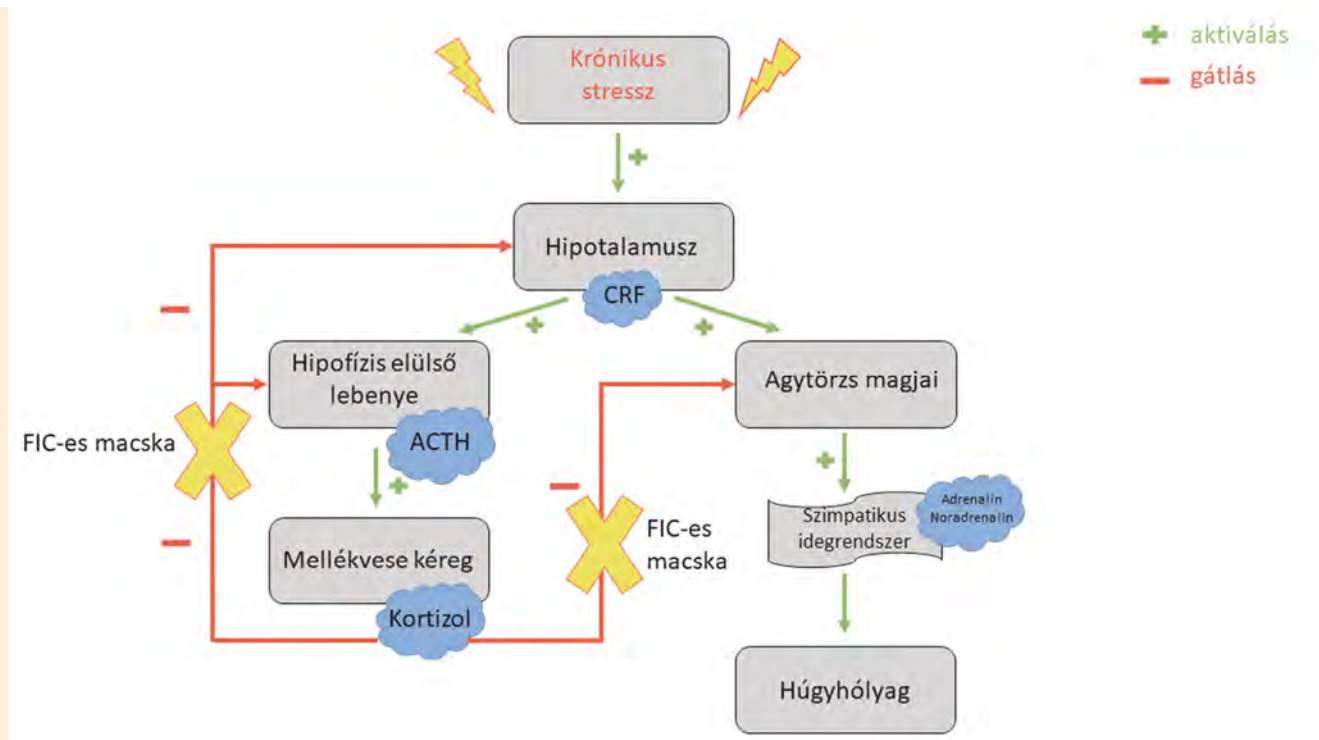
Korábbi kutatások igazolták, hogy a betegségben érintett egyedek agyában, a *locus coeruleus területén*, ill. a hypothalamus paraventrikuláris magjaiban, szignifikánsan emelkedik a tirozin-hidroxiláz enzim aktivitása, amely a katekolamin-szintézis fő szabályozó enzime a központi idegrendszerben (50, 53). Az említett *locus coeruleus* nagy mennyiségben tartalmaz noradrenerg típusú neuronokat, ezen kívül ez a terület a legfontosabb helyszíne a noradrenalin-szintézisnek. A leírt, megnövekedett tirozin-hidroxiláz-aktivitás, a FIC-ben érintett egyedek mellett, minden elhúzódó külső stressztényező megjelenése esetén egészséges egyedekben is mérhető (52).

Az enzimaktivitás fokozódásának hatására a betegségben szenvedő egyedek vérplazmájában emelkedett noradrenalin-koncentráció mérhető mind nyugalmi, mind stresszhelyzetben, összehasonlítva az egészséges társaikkal, sőt egészséges macskákban stresszhatás alatt idővel csökkent a plazma katekolamin koncentrációja a stresszhez való alkalmazkodás következtében, ellentétben a FIC-es macskákkal (55).

HORMONÁLIS VÁLTOZÁSOK

A hosszan tartó stresszhatás a *locus coeruleus/noradrenalin rendszer* mellett aktiválja a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengelyt (HPAA) is: a hipotalamuszban felszabadul egy corticotropin-releasing factor (CRF) nevű neurotranszmitter, amely a hipofízis elülső lebenyében serkenti az ACTH-termelést, ill. az agytörzs magjaiban aktiválja a szimpatikus idegrendszert, amelynek következtében adrenalin és noradrenalin szabadul fel. Az ACTH-termelés hatására a mellékvesekéregben fokozódik a glükokortikoidok, így a kortizol termelődése. Egészséges macskákban a felszabaduló kortizol gátolja a katekolaminok (így a noradrenalin) további termelődését, ill. szintén gátló hatást fejt ki a hipotalamuszra és hipofízisre is. FIC-ben szenvedő macskák esetében az említett gátló hatás elmarad, a plazma noradrenalin-koncentrációja tartósan emelkedett értéket mutat (2. ábra) (22, 54). Megfigyelték, hogy FIC-es macskákban a plazmában szignifikánsan kisebb az ACTH-kezelés kiváltotta kortizolcsúcs, ill. a mellékvesék mérete is csökken egészséges társaikhoz képest (13, 55, 56). A mellékvesék kórszövettani vizsgálata alapján elmondható, hogy a mellékvesekéreg *zona fasciculata* és *zona reticularis* rétegeiben is méretcsökkenés tapasztalható, amelyből arra következtethetünk, hogy FIC-ben szenvedő macskák esetlegesen enyhe, primer mellékvese-elégtelenségben is szenvednek (56).

A fájdalom nyomán felszabaduló substance P és a hatására a hízósejtekből felszabaduló hisztamin is fontos szerepet játszik a kórfejlődésben



2. ÁBRA. A stressz és a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely kapcsolata FIC-es macskákban (22)
FIC: Feline idiopathic cystitis, CRF: corticotropin releasing factor, ACTH: adrenocorticotrophic hormone

FIGURE 2. Relationship between stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in cats with FIC (22)
FIC: Feline idiopathic cystitis, CRF: corticotropin releasing factor, ACTH: adrenocorticotrophic hormone

A FIC-ben szenvedő macskáknak szokatlanul nagy a stresszválasz-készsége

EPIGENETIKAI TÉNYEZŐK

A tudomány jelenlegi állása szerint a FIC-ben szenvedő macskák központi stresszválasz-készsége szokatlanul nagy. Bizonyos kutatások szerint a stresszválasz-rendszer túlzott érzékenységének oka az epigenetikus moduláció miatt megváltozott génexpresszió (31). Ezt a feltevést igazolja egy kutatás, amelyben leírták, hogy ha egy vemhes macskát tartós erős stresszhatás ér, az előbbieken leírt neuroendokrin stresszválasz hormonális termékei átjutnak a placentán, és befolyásolják a magzati fejlődést (25). Amennyiben a stresszhatás a magzati fejlődésnek azon kritikus szakaszában következik be, amikor a mellékvesekéreg éppen fejlődik, úgy előfordulhat, hogy a magzatnak nem fejlődik ki megfelelően az érintett szerve (16).

BIOKÉMIAI VÁLTOZÁSOK

A húgyhólyag morfológiai változásain és a szimpatikus idegrendszer szerepén kívül a betegség gyulladásos jellegénél fogva fontos az immunrendszer, ezen belül a gyulladás biokémiájának vizsgálata is. A gyulladásos folyamatokat kiválóan lehet vizsgálni különböző gyulladásos mediátorok, citokinek és kemokinek segítségével, amelyek többségének mennyisége emelkedést mutat gyulladás során. Több kutatás is igazolta az egyik leggyakrabban vizsgált citokin, az interleukin-6 (IL-6) koncentrációjának növekedését ismeretlen oktanú húgyhólyaggyulladás esetén. Leírták a FIC-hez nagyon hasonló humán interstitialis cystitis-ben szenvedő embereknél a vizelet megnövekedett IL-6-tartalmát (21, 35), ill. hasonló eredményt mértek patkányok vizeletében, kísérletesen kiváltott húgyhólyaggyulladás során is (39). PARYS és mtsai széleskörűen vizsgálták FIC-ben szenvedő macskák vérplazmájának citokin- és kemokintartalmát, és szignifikáns emelkedést mértek a plazma IL-12-, IL-18-,

Több gyulladásos citokin plazmaszintje is megemelkedik FIC során

és SDF-1- (stromal cell-derived factor), más néven CXCL-12- (C-X-C motif chemokine ligand 12), koncentrációiban (46). Az SDF-1 egy többek közt hámsejtek, így húgyhólyaghámsejtek által is termelt kemokin, amelynek koncentrációja emelkedik kísérletesen kiváltott húgyhólyaggyulladásban szenvedő patkányok vizeletében és hólyaghámsejtjeiben is (2).

A gyulladáshoz vezető folyamatok vizsgálatának kapcsán érdemes megemlíteni a reaktív oxigén- és nitrogéntartalmú vegyületeket (ROS és RNS), hiszen e molekulák, köztük a H_2O_2 , amelynek termelődése fokozódik humán interstitialis cystitisben, és a NO képesek oxidatív stresszt kiváltani a sejtekben, ezáltal fokozhatják különböző gyulladáshoz vezető citokinek, pl. az IL-6 termelődését. Ezen kívül a sejtmembránok károsításán keresztül nem csak a gyulladásban, de a sejtek áteresztőképességének megváltozásában is jelentős szereük van (29, 40).

TÜNETEK

Az idiopatikusan hólyaggyulladás tünetei egyedenként változhatnak

Az idiopatikusan hólyaggyulladás tünetei egyedenként változatosak. A tünetek megnyilvánulása a kialakuló betegség formájától is nagyban függ. Az obstruktív forma a vizeletürítés teljes megszűnésével járhat, és nagyon hamar súlyos következményekkel járhat. A betegség nem obstruktív formája egy nem életveszélyes állapot kialakulásához vezet. Az ebben a kórformában szenvedő állatok nehezen, hosszas erőlködés hatására tudnak vizeletet üríteni (stranguria). A tünetek közé tartozhat a vérvizelés (hematuria), a szokatlan helyre történő vizeletürítés (periuria), és a szokottnál sűrűbb, állandósuló vizelési inger hatására történő ürítés (pollakisuria). Klinikai megjelenés szempontjából a betegség nem obstruktív formájára jellemző, hogy az esetek 80–90%-ában egy hosszú tünetmentes időszakot szakít meg a betegség heveny fellángolása, amely kórforma önkorlátozó módon, néhány nap alatt kezelés nélkül is meggyógyul. Az állatok 2–15%-ában viszont az említett tünetek gyakran ismétlődő epizódok formájában jelentkeznek, amelyek között az állat tünetmentes, ill. szintén az esetek 2–15%-ában a betegség idült formában van jelen, amikor a tünetek tartósan fennállnak (22, 42).

DIAGNÓZIS

A diagnózis felállításához ki kell zárni az alsó húgyúti tüneteket okozó egyéb betegségeket

A tünetek egyedisége és a betegség komplexitása miatt a kórformát önmagában ezek alapján diagnosztizálni nem lehet, és korai szakaszában felismerni is igen nehéz. Habár az alsó húgyúti tüneteket fiatal macskákban leggyakrabban FIC okozza, a diagnózis felállításához nélkülözhetetlen az egyéb, szintén alsó húgyúti tüneteket okozó betegségek kizárása, ill. a körültekintő részletes kórelőzmény felvétele. Hasonló panaszokat, elváltozásokat a FIC-en kívül leggyakrabban húgykövesség okoz, ritkábban bakteriális fertőzés, daganat, a húgycső anatómiai eltérése, sérülése, szűkülete, esetleg *Capillaria plica* parazitás fertőzöttség. Ezek kizárásához elengedhetetlen az alhasi terület röntgenvizsgálata, teljes körű vizeletvizsgálat bakteriológiai tenyésztéssel, esetleg ultrahang vizsgálat. Bonyolultabb esetekben cisztoszkópiás vizsgálat is végezhető, valamint kórszövet-tani elemzés az esetlegesen előforduló daganatok felkutatása céljából. Kísérő betegségek felderítésére a vér biokémiai vizsgálata is elvégezhető (10).

A diagnózist segítheti a részletes kórelőzmény felvétele. A tulajdonos számára az állat környezetében bekövetkezett változásokra vonatkozó célzott kérdések feltételével könnyen megtalálhatjuk a tüneteket kiváltó stresszfaktorokat. Segítségünkre lehet az állat kora is, hiszen az 1 év alatti és 10 év feletti macskákban a betegség kialakulásának valószínűsége elenyésző (3).

Jelenleg a diagnosztikai tesztek száma és elérhetősége meglehetősen korlátozott a betegséget illetően. Emberben több biomarkert is vizsgáltak, pl. az antiproliferatív faktort, vagy a heparinkötő epidermális növekedési faktort,

Az 1 év alatti és 10 év feletti macskákban a betegség ritka

amelyek megfelelően specifikusnak bizonyultak humán interstitialis cystitis-ben, azonban ezek a tesztek a klinikai gyakorlat számára jelenleg még nem elérhetőek, ill. macskában egyelőre nem igazolták az érzékenységet (21). Macskában leírták a vizelet emelkedett fibronektin-koncentrációját. A fibronektin molekulának fontos szerepe van a sejt migrációban, sebgyógyulásban, véralvadásban, így feltételezhetően a mennyiségében bekövetkezett emelkedés inkább másodlagos, amely obstruktív folyamatoknál mindig megfigyelhető a hólyagfalban bekövetkezett változások miatt, így nem specifikus a betegségre nézve (37). Egy kutatócsoport vizsgálatai alapján különbségek mutatkoznak a triptofán-anyagcsere során keletkező különböző közti- és végtermékek minőségében a betegségben szenvedő és egészséges egyedek/egyének vérében, mind macskák, mind emberek esetében. A vizsgálatokat vérszérumból végezték infravörös spektroszkópiával, olyan macskákat vizsgálva, amelyeknél a betegség korábban megállapításra került, de a mintavétel pillanatában nem mutattak tüneteket. A módszer alkalmas volt a beteg és nem beteg állatok elkülönítésére, azonban további vizsgálatok szükségesek az eredmények igazolásához (51).

KEZELÉS

Jelenleg nem létezik hatásos, a betegséget maradéktalanul megszüntető gyógymód

Mai ismereteink alapján jelenleg nem létezik hatásos, a betegséget maradéktalanul megszüntető gyógymód, ezért a klinikai gyakorlatban a tünetek kezelésére és a tünetmentes időszakok megnyújtására kell törekedni. A diagnózis felállítása után a pontos kórelőzmény és az állat tartási körülményei alapján, a macska otthonában jelen lévő környezeti stresszfaktorok minimalizálása céljából, szükség lehet a macska környezetében bizonyos változtatásokat bevezetni (multimodal environmental modification, MEMO), amelyek növelik a macska kényelmét és biztonságérzetét. Ezek a változtatások magukban foglalják pl. az alomtálca tulajdonságainak optimalizálását, amelynél figyelembe kell venni, hogy olyan helyen legyen elhelyezve, ahol a többi állat, esetleg gyermek nem zavarja a macskát használat közben. Mindenképpen ügyelni kell az alom tisztán tartására is, főleg az erős szagok megelőzése céljából, ami szintén stresszfaktor lehet az állat számára. Fontos szempont az alomládák számát illetően, hogy amennyiben több macska él egy háztartásban, úgy az „ $n + 1$ ” szabályt kell alkalmazni, ami a gyakorlatban azt jelenti, hogy mindig eggyel több alomtálcát kell a lakásban elhelyezni, mint ahány macska ott él (44). Fontos megemlíteni, hogy az állat etetési és itatási szokásai is szerepet játszhatnak a tüneti kezelésben. Mindig biztosítani kell elegendő mennyiségű friss ivóvizet, ill. a vízbevitel növelése érdekében javasolt FIC-es macskákat nedves táppal etetni. Nagyon fontos környezeti stresszfaktor lehet a macskák napi rutinjának megváltozása, esetleg költözés vagy felújítás, egy másik macska befogadása. Ilyenkor a macskák igényeihez igazodva igyekezni kell a napi megszokott életmód visszaállítására, ill. másik macska érkezése esetén kaparófák kihelyezésére, ezzel segítve a terület kijelölésének lehetőségét (30).

Fontos a megfelelő számú és tisztaságú alomtálca biztosítása

Az elhízás az egyik fő hajlamosító tényező a FIC előfordulása szempontjából

Az elhízás az egyik fő hajlamosító tényező a FIC előfordulása szempontjából, ezért, amennyiben az érintett egyed túlsúlyos, a terápia fontos eszköze a diétás, csökkentett kalóriatartalmú étrend alkalmazása is (41). FIC-es macskák esetében a környezeti változtatások mellett jó hatást lehet elérni feromonterápiával is. A feromonok zsírsavak, amelyek képesek specifikus információkat továbbítani azonos fajok egyedei között. Ma már kereskedelmi forgalomban is elérhető szintetikus előállított macska faciális feromon, amely része lehet a FIC kezelés stratégiájának (26, 27, 41).

Jó hatást lehet elérni feromonterápiával is

A stresszcsökkentés gyógyszeres kezelése abban az esetben ajánlható, amennyiben a környezeti változások, ill. a feromonterápia nem vezetett a tünetek javulásához. Ilyen esetben javasolható *per os* 12,5 mg/ttkg L-triptofán adagolása, amely a szerotonin szintézis prekurzora, így fontos szerepe van a stresszválaszban,

Súlyos esetben
gyógyszeres kezelés
is szóba jöhet

ugyanis a megemelkedett koncentrációjú szerotonin szorongásgátló hatású, mind emberekben, mind állatokban. Szintén jótékony hatású lehet a *per os* 15 mg/ttkg adagban alkalmazott α -casozepine, amely egy tejfehérje-hidrolizátum. Ezen anyagok klinikai vizsgálatok során hatékonyan csökkentették macskákban a stressz által kiváltott szorongást (4, 48). Vizsgálták ezek mellett a triciklikus antidepresszánsok családjába tartozó amitriptyline hatóanyag jótékony befolyását (2,5–7,5 mg/macska/24h *per os*), a kezelés egy hét után kezdi el kifejteni hatását, amennyiben azonban nem tapasztalható javulás, vagy a tabletták beadása stresszt okoz az állatnak, úgy a kezelést fokozatosan egy hét alatt be kell fejezni (19).

Az heveny gyulladással járó epizódok terápiájának elkerülhetetlen része a fájdalomcsillapítás, amelynek ajánlott hatóanyagai a szájnyalvakahártyáról felszívódó orális buprenorphine (0,01 mg/kg/8–12h), bőr alá injektált butorphanol (0,2 mg/ttkg/8–12h), vagy a fájdalom súlyosságától függően esetleg fentanyl-tapasz is alkalmazható.

A KÓRKÉP IN VITRO VIZSGÁLATA

A diagnózis felállítása és a kezelés sikeressége miatt is fontos lenne a pontos hatásmechanizmus ismerete, az ok-okozati tényezők feltárása. Ebből a célból kutatócsoportunk létrehozott egy olyan modellt, amely alkalmas az egyes kórokozók és a kórformát befolyásoló tényezők, valamint kezelések egymástól elkülönített, célzott vizsgálatára: a macskák uroepitheléből készített, megfelelően jellemzett primer hámsejttenyészet. A modell kialakításához egyéb betegség miatt eutanáziára kerülő macskák húgyhólyagját használtuk, amelyekből primer, egyrétegű húgyhólyaghámsejt-tenyészetet hoztunk létre. A sejtek húgyhólyaghámsejt eredetét különböző specifikus ellenanyagokkal igazoltuk immunfluoreszcens eljárással.

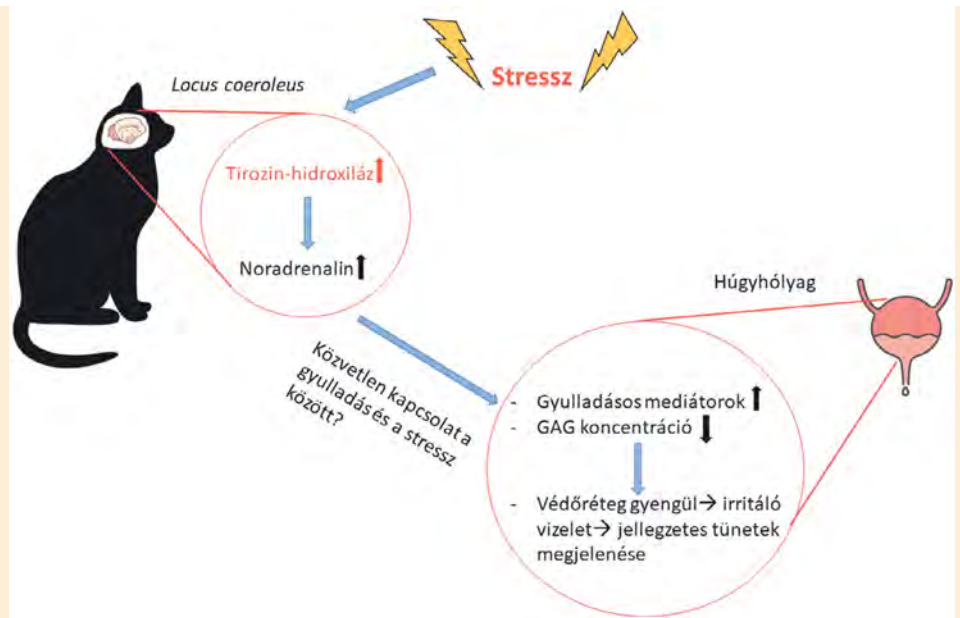
A szerzők a kórkép
vizsgálatához
macska eredetű
primer egyrétegű
húgyhólyaghámsejt-
tenyészetet hoztak létre

3. ÁBRA. A FIC kórfejlődése

FIC: feline idiopathic cystitis
GAG: glükózaminoglikán

FIGURE 3. Pathogenesis of FIC

FIC: feline idiopathic cystitis
GAG: glycosaminoglycan



A kialakított sejtenyészetben elsősorban a stressz és a gyulladás közti kapcsolatot kívántuk vizsgálni, ennek érdekében a betegség kórfejlődésében kiemelkedő szerepet játszó noradrenalinnal kezeltük a tenyészeteket, majd vizsgáltuk a különböző gyulladási mediátorok termelésére kifejtett hatását. Kísérletünk során azt találtuk, hogy a noradrenalinkezelés hatására a tenyészetek tápfolyadékában megemelkedett az egyik legfontosabb gyulladási citokin, az IL-6, és a betegség kórfejlődésében fontos szerepet betöltő gyulladási kemokin, az SDF-1 koncentrációja.

A kapott eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a kórkép fő stresszhormonja és a kialakuló gyulladás között közvetlen kapcsolat állhat fent, azonban a kórfejlődés pontosabb megismeréséhez további vizsgálatok szükségesek (3. ábra) (28).

Reméljük, hogy a készített sejttenyészet és a segítségével kapott eredmények további fontos adatokat szolgáltatnak majd a betegség kóroktanának tisztázásához.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Az irodalmi áttekintést és saját vizsgálatokat is tartalmazó közlemény az IK-UK-2017, 49P11AIO3 sz. pályázat, valamint a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Hivatal – NKFIH 124586. sz. pályázatának támogatásával készült.

IRODALOM

1. APODACA, G.: The uroepithelium: Not just a passive barrier. *Traffic*, 2004. 5. 117–128.
2. ARMS, L. – GIRARD, B. M. – VIZZARD, M. A.: Expression and function of CXCL12/CXCR4 in rat urinary bladder with cyclophosphamide-induced cystitis. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2009. 298. F589–F600.
3. BARTGES, J. W.: Lower urinary tract disease in geriatric cats. In: *Proceedings of the 15th American College of Veterinary Internal Medicine Forum*, 1997. 322–324.
4. BEATA, C. – BEAUMONT-GRAFF, E. et al.: Effect of alpha-casozepine (Zylkene) on anxiety in cats. *J. Vet. Behav.*, 2007. 2. 40–46.
5. BIRDER, L. – BARRIC, S. – ROPPOLO, J. R.: Feline interstitial cystitis results in mechanical hypersensitivity and altered ATP release from bladder urothelium. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2003. 285. F423–F429.
6. BIRDER, L. – KANAI, A. J. et al.: Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2001. 98. 13396–13401.
7. BIRDER, L.: Role of the urothelium in bladder function. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2004. 215. 4853.
8. BUFFINGTON C. A. T.: Idiopathic cystitis in domestic cats—beyond the lower urinary tract. *J. Vet. Intern. Med.*, 2011. 25. 784–796.
9. BUFFINGTON, C. A. T. – BLAISDELL, J. L. – BINNS S. P.: Decreased urine glycosaminoglycan excretion in cats with interstitial cystitis. *J. Urol.*, 1996. 155. 1801–1804.
10. BUFFINGTON, C. A. T. – CHEW, D. J. et al.: Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1997. 210. 46–50.
11. BUFFINGTON, C. A. T. – CHEW, D. J. et al.: Idiopathic cystitis in cats: an animal model of interstitial cystitis. In: SANT, G. R. (ed.): *Interstitial cystitis*. Lippincott-Raven. Philadelphia. 1997. 25–31.
12. BUFFINGTON, C. A. T. – CHEW, D. J. – WOODWORTH, B. E.: Feline interstitial cystitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1999. 215. 682–687.
13. BUFFINGTON, C. A. T. – PACAK, K.: Increased plasma norepinephrine concentration in cats with interstitial cystitis. *J. Urol.*, 2001. 165. 2051.
14. BUFFINGTON, C. A. T. – WESTROPP, J. L. et al.: Risk factors associated with clinical signs of lower urinary tract disease in indoor-housed cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2006. 228. 722–725.
15. BUFFINGTON, C. A. T.: External and internal influences on disease risk in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2002. 220. 994–1002.
16. BUFFINGTON, C. A. T.: Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. *J. Urol.*, 2004. 172. 1242–1248.
17. CHESSE-WILLIAMS: Potential therapeutic targets for the treatment of detrusor over activity. *Expert Opin. Ther. Tar.*, 2004. 8. 95–106.
18. CHEW, D. – BUFFINGTON, C. A. T.: Pandora syndrome: it's more than just the bladder. In: *Proc. Am. Assoc. Fel. Pract. Conf.*, 2013.
19. CHEW, D. J. – BUFFINGTON, C. A. T. et al.: Amitriptyline treatment for severe recurrent idiopathic cystitis in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1998. 213. 1282–1286.
20. CHOPRA, B. – GROAT, W. C. et al.: Alterations in stretch mediated prostacyclin release from bladder urothelium in feline interstitial cystitis. *FASEB J.*, 2003. 18. 399. 10.
21. ERICKSON, D. R. – XIE, S. X. et al.: A comparison of multiple urine markers for interstitial cystitis. *J. Urol.*, 2002. 167. 2461–2469.
22. FORRESTER, S. D. – TOWELL, T. L.: Feline idiopathic cystitis. *Vet. Clin. Small Anim.*, 2015. 45. 783–806.
23. GAO, X. – BUFFINGTON, C. A. T. – AU, J. L.: Effect of interstitial cystitis on drug absorption from urinary bladder. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994. 271. 818–823.
24. GERBER, B. – BORETTI, S. et al.: Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *J. Small Anim. Pract.*, 2005. 46. 571–577.
25. GLUCKMAN, P. D. – HANSON, M. A.: The conceptual basis for the developmental origins of health and disease. In: GLUCKMAN, P. D. – HANSON, M. A. (eds.) *Developmental Origins of Health and Disease*. Cambridge University Press. Cambridge. 2006. 33–50.
26. GRIFFITH, C. A. – STEIGERWALD, E. S. – BUFFINGTON, C. A. T.: Effects of synthetic feline facial pheromone on behaviour of cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2000. 217. 1154–1156.
27. GUNN-MOORE, D. A. – CAMERON, M. E.: A pilot study using synthetic feline facial pheromone for the management of feline idiopathic cystitis. *J. Feline Med. Surg.*, 2004. 6. 133–138.
28. HATALA, P. – LAJOS, A. – ORBÁN, K. – MÁTIS, G. – NEOGRÁDY, Zs.: Investigating the inflammatory effect of noradrenaline in a feline primary urinary bladder cell culture. *J. Feline Med. Surg.*, 2019. 21. 844.
29. HOMAN, T. – TSUZUKI, T. et al.: A Novel Mouse Model of Chronic Inflammatory and Overactive Bladder by a Single Intravesical Injection of Hydrogen Peroxide. *J. Pharmacol. Sci.*, 2012. 121. 327–337.

30. HOSTUTLER, R. A. – CHEW, D. J. – DIBARTOLA S. P.: Recent concepts in feline lower urinary tract disease. *Vet. Clin. Small Anim. Pract.*, 2005. 35. 147–170.
31. JENSEN, P.: Transgenerational epigenetic effects on animal behaviour. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2013. 113. 447–454.
32. KHANDELWAL, P. – ABRAHAM, S. N. – APODACA, G.: Cell biology and physiology of the uroepithelium. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2009. 297. F147717–F1501.
33. KRUGER, J. M. – OSBORNE, C. A. et al.: Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1991. 199. 211e6.
34. KRUGER, J. M. – OSBORNE, C. A. – LULICH, J. P.: Changing paradigms of feline idiopathic cystitis. *Vet. Clin. Small Anim.*, 2008. 39. 15–40.
35. LAMALE, L. M. – LUTGENDORF, S. K. et al.: Interleukin-6, histamine, and methylhistamine as diagnostic markers for interstitial cystitis. *J. Urol.*, 2006. 68. 702–706.
36. LAVELLE, J. P. – MEYERS, S. A. – RUIZ, W. G.: Urothelial photophysiological changes in feline interstitial cystitis: A human model. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2000. 278. F540–F553.
37. LEMBERGER, S. – DORSCH, R. et al.: Comparison of urine protein profiles in cats without urinary tract disease and cats with idiopathic cystitis, bacterial urinary tract infection, or urolithiasis. *Am. J. Vet. Res.*, 2011. 72. 147–1415.
38. LIEBERT, M.: The urothelial glycosaminoglycan layer revisited. *J. Urol.*, 2009. 182. 2103–2104.
39. MALLEY, S. E. – VIZZARD, M. A.: Changes in urinary bladder cytokine mRNA and protein after cyclophosphamide-induced cystitis. *Physiol. Genomics.*, 2002. 9. 5–13.
40. MASUDA, H. – SAKAI, S. et al.: Urinary hydrogen peroxide: a probable marker of oxidative stress in interstitial cystitis. *Eur. Urol. Suppl.*, 2009. 8. 121–416.
41. MICHEL, K. – SCHERK, M.: From problem to success feline weight loss programs that work. *J. Feline Med. Surg.*, 2012. 14. 327–336.
42. OSBORNE, C. A. – KRUGER, J. M. – LULICH, J.: Feline lower urinary tract diseases. In: ETTINGER, S. J. (ed.): *Textbook of veterinary internal medicine*. WB Saunders. Philadelphia. 2000. 1710–1747.
43. OSBORNE, C. A. – KRUGER, J. M. – LULICH, J. P.: Feline lower urinary tract disorders definition of terms and concepts. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 1996. 26. 169e79.
44. OVERALL, K. L.: Feline elimination disorders. In: OVERALL, K. L. (ed.): *Clinical behavioural medicine for small animals*. Mosby. St. Louise. 1997. 160–194.
45. PARSONS, C. L. – BOYCHUCK, D. et al.: Bladder surface glycosaminoglycans: An epithelial permeability barrier. *J. Urol.*, 1990. 143. 139–142.
46. PARYS, M. – YUZBASIJAN-GURKAN, V. – KRUGER, J. M.: Serum cytokine profiling in Cats with Acute Idiopathic Cystitis. *J. Vet. Int. Med.*, 2018. 32. 274–279.
47. PEREIA, D. A. – AGUIAR, J. A. – HAGIWARA, M. K.: Changes in cat urinary glycosaminoglycans with age and in feline urologic syndrome. *Biochem. Biophys. Acta*, 2004. 1672. 1–11.
48. PEREIRA, G. G. – FRAGOSO, S. – PIRES, E.: Effect of dietary intake of L-tryptophan supplementation on multihoused cats presenting stress related behaviours. *Birmingham (United Kingdom)*, BSVA. 2010.
49. PRESS, S. M. – MOLDWIN, R. – KUSHNER, L.: Decreased expression of GP-51 glycosaminoglycan in cats afflicted with feline interstitial cystitis. *J. Urol.*, 1995. 153. 288A.
50. RECHE, A. J. – BUFFINGTON, C. A. T.: Increased tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the locus coeruleus of cats with interstitial cystitis. *J. Urol.*, 1998. 159. 1045–1048.
51. RUBIO-DIAZ, D. E. – POZZA, M. E. et al.: A candidate serum biomarker for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *J. Analyst.*, 2009. 134. 1133–1137.
52. SANDS, S. A. – STRONG, R. et al.: Effects of acute resistant stress on tyrosine hydroxylase mRNA expression in locus coeruleus of Wistar and Wistar-Kyoto rats. *Mol. Brain Res.*, 2000. 75. 1–7.
53. WELK, K. A. – BUFFINGTON, C. A. T.: Effect of interstitial cystitis on central neuropeptide and receptor immunoreactivity in cats. In: NYBERG, L. (ed.) *Research Insights into Interstitial Cystitis*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Alexandria. 2003. 74.
54. WESTROPP, J. L. – BUFFINGTON, C. A. T.: FIC: current understanding of pathophysiology and management. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2004. 34. 1043–1055.
55. WESTROPP, J. L. – KASS, P. H. – BUFFINGTON, C. A. T.: Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cystitis. *Am. J. Vet. Med. Assoc.*, 2006. 67. 731–736.
56. WESTROPP, J. L. – WELK, K. A. – BUFFINGTON, C. A. T.: Small adrenal glands in cats with feline interstitial cystitis. *J. Urol.*, 2003. 170. 2494–2497.

Közlésre érk.: 2020. jan. 22.

Possibilities to reduce losses in the control of African swine fever

M. Battay^{1*}
P. Lehotzky²
A. Gyurcsó¹
N. Bleier⁴
L. Csirke⁵
B. Cs. Illés³
L. Ózsvári¹

1. Állatorvostudományi Egyetem
H-1078 Budapest, István u. 2.

*e-mail: battay.marton@univet.hu

2. Országos Magyar Vadászkamara
Budapest

3. Szent István Egyetem
Gödöllő

4. Agrárminisztérium, Vadgazdálkodási
Főosztály Gemenci vadgazdálkodási
tájegység (409) Szekszárd

5. Agrárminisztérium, Vadgazdálkodási
Főosztály, Bükk-i tájegység (203) Eger

Kárcsökkenési lehetőségek az afrikai sertéspestis elleni védekezésben

Battay Márton^{1*}, Lehotzky Pál², Gyurcsó Adrienn¹, Bleier Norbert⁴, Csirke László⁵, Illés Bálint Csaba³, Ózsvári László¹

ÖSSZEFOGLALÓ

A szerzők közleményükben bemutatják, hogy az afrikai sertéspestis elleni védekezés kapcsán milyen lehetőségeket látnak a hatósági jogalkalmazás optimalizálására a vadgazdálkodásban. Ismertetik a járványügyi védekezés során a felmerülő gyakorlati problémákat és ezek lehetséges megoldásait, továbbá vizsgálják annak lehetőségét, hogy az állami kompenzációval térített, egészséges vadhús ne 1. kategóriájú állati melléktermékként végezze, hanem kerüljön értékesítésre, feldolgozásra, aminek révén biztosíthatóvá válna a járványügyi védekezés morális és gazdasági veszteségeinek mérséklése.

SUMMARY

Background: In the successful control of African Swine Fever (ASF) all the stakeholders, including game hunting associations, must cooperate effectively, and the regulatory procedures should continuously be optimized and adjusted to the changing epidemiological circumstances.

Objectives: The purpose of this study is to survey the economic impact on game management of the spread of ASF and that of its control measures, and to make suggestions about prevention and reduction of financial losses of the game hunting associations.

Materials and Methods: The authors personally interviewed the ASF expert group of the 52 Hungarian regional wildlife managers to survey their opinion about the impact of ASF on game management and their suggestions to improve the control of the disease and to decrease its costs. In the research the official database of game meat establishments in Hungary was also used.

Results and Discussion: The experts stated that it is time to amend the official provisions regarding game meat because of introducing higher ASF risks categories in the entire territory of Hungary, as its consumption does not impose any threats to public health. Therefore, from both ethical and financial point of view the consumable and state-compensated game carcasses should not be destroyed as Category 1 risk material, rather be processed and marketed, if the official laboratory examination is ASF negative. Furthermore, it would significantly help implementing the control measures properly, if no stakeholder was forced to take part in the ASF control program despite its primary interest and basic principles, that would facilitate an effective collaboration among all the stakeholders.

Az előző kutatásunk során azt a következtetést vontuk le, hogy a hatóság érdemben tudja segíteni a vadászatra jogosultakat az afrikai sertéspestis (ASP) által közvetlenül és közvetve okozott gazdasági nehézségek leküzdésében, hozzájárulva a vadászatra jogosultak járványvédelemben való hatékony közreműködéséhez. A vadászatra jogosultak is sokat tehetnek a saját érdekükben, ezért mindenképpen érdemes átvizsgálni a folyamataikat, az eddigi gyakorlatukat (1). A folyamatok és a gyakorlat hatékonyabbá tételére azért is szükség van, mert a jellemzően nonprofit keretek között működő vadásztársaságok gazdálkodását már egyébként is jelentősen megterhelik a piaci mechanizmusok és a tőkeszegénység, amelyek szétfeszítik a hagyományos vadásztársasági kereteket. A sportvadászat ma is mesterséges elosztási viszonyok között működik, jellemző a tagok által végzett társadalmi munka, ami egyre nehezebben egyeztethető össze a piaci racionalitásokkal (3). GUBERTI és mtsai szerint a vaddisznó jelenlegi vadászatával okozott vadászati nyomás önmagában nem képes megállítani e vadfaj populációjának növekedését (4). MAČIULSKIS és mtsai által Litvániában folytatott vizsgálatok szerint, az ASP a vaddisznóteríték jelentős csökkenéséhez vezetett. Az intenzívebb vadászat ugyan csökkentheti a vaddisznóállományt, de az ASP-vel fertőzött területeken ez nem különíthető el a járvány miatti állománycsökkenéstől (5).

A vaddisznó jelenlegi vadászata önmagában nem képes megállítani az állomány növekedését

Az ASP kapcsán fontos, hogy az állategészségügyi hatóságok, az erdőgazdálkodást és a vadon élő állatok kezelését végző ügynökségek, a természetvédelmi és vadászati szervezetek és a vadásztársaságok kölcsönösen tájékoztassák egymást a probléma különféle aspektusairól, amelyek néha jóval meghaladják közvetlen kompetenciáikat és hagyományos felelősségi viszonyaikat (4).

Az országos főállatorvos 2/2020. számú OFÁ határozata szerint az állománygyérítés céljából történő diagnosztikai kilövést a 2019/2020. vadászati év, mint bázisév során diagnosztikai kilövással és – amennyiben a fertőzött területbe való sorolásra a vadászati év alatt került sor – vadászat során lelőtt vaddisznók száma összegének figyelembevételével kell elrendelni. Az elérendő minimális cél minden korcsoportra vonatkozóan az így képzett összeg 150%-a, de ennél jelentősen nagyobb keretszám is elrendelhető. Ebbe a keretszámba kizárólag az egészséges egyedek számítanak bele, amelyek teste főszabály szerint nem használható fel emberi fogyasztásra, azokat mintavétel után állami költségre ártalmatlanítani kell. Egyedi engedély alapján az állománygyérítés céljából végzett diagnosztikai kilövés során elejtett vad magánfogyasztásra való felhasználására negatív virológiai eredmény megérkezését követően van lehetőség, de ebben az esetben nem jár állami kártalanítás.

Az egészséges vadhús az esetek többségében megsemmisítésre kerül, miközben a hazai vadhús fogyasztás az európai átlag alatt van

Az esetek döntő hányadában ezért az egészséges vadhús 1. kategóriájú meléktermékként kerül megsemmisítésre, jelentős állami kártalanítás fejében. Ez azért sajnálatos, mert a vadhús és az ebből készült termékek kiváló táplálkozás-élettani hatásai tudományosan is bizonyítottak (jelentős fehérje, kis zsír- és koleszterintartalom). A vadon élő állatok természetes környezetükben nem részesülnek állatorvosi kezelésben, így antibiotikumot és más gyógyszermaradványokat nem tartalmazhatnak. A vadhús fogyasztás jelenleg mindössze 0,3–0,4 kg/fő/év, ami az európai átlag harmada (2, 6). Fontos lenne, hogy növekedjen a vadhús és termékeinek itthoni fogyasztása.

A 43/2011. (V.26.) VM rendelet szerint a közfogyasztásra szánt lőtt vad értékesítésének három fő iránya lehet. A vadászatra jogosult a lőtt vadat eladhatja vadfeldolgozó üzemnek, kereskedőnek, ill. közvetlenül fogyasztók felé értékesítő helyi kiskereskedelmi vagy vendéglátóipari egységnek. Az engedélyezett üzemekből, ha nincs járványügyi korlátozás érvényben, akkor az Európai Unió egész területére szállíthatnak késztermékeket, az engedélyben meghatározott tevékenységi körben. Az ilyen létesítményekbe a 43/2011. (V.26.) VM rendelet

A közfogyasztásra szánt lőtt vad forgalmazásának feltétele a nyomonkövethetőség

szerint csak megfelelő jelöléssel ellátott lőtt vad kerülhet. Mennyiségi korlátozás nincs, az üzem engedélyében meghatározott kapacitás határozza meg a naponta/hetente/évente feldolgozható mennyiséget. A lőtt vad nyomonkövethetőségét a vadazonosító krotália, vagy a vadkísérő jegy biztosítja. A vadfeldolgozó üzemben a húsvizsgálatot a hatósági állatorvos végzi. Vaddisznó esetében el kell végezni a Trichinella-vizsgálatot is.

A vadhúskereskedők a lőtt vadat a 43/2011. (V.26.) VM rendelet szerinti jelöléssel és dokumentumokkal szállíthatják el. A szállítmányhoz minden esetben állategészségügyi bizonyítványt szükséges csatolni. A hatósági állatorvosi ellenőrzés része a járványügyi helyzet naprakész követése. A rendelet erre vonatkozó mennyiségi korlátozást nem tartalmaz.

Végső fogyasztót közvetlenül ellátó helyi kiskereskedelmi vagy vendéglátó egység részére a vadászatra jogosult az említett VM-rendeletben meghatározott mennyiségű lőtt vadat értékesíthet. A lőtt vad forgalmazására a 852/2004/EK rendeletben megfogalmazott alaptermékként van mód, ennek megfelelően a vadászatra jogosult a lőtt vadat kizárólag szőrben/bőrben értékesítheti (nyúzva, darabolva nem).

Ahhoz, hogy a vadászatra jogosult a végső fogyasztót ellátó helyi kiskereskedelmi/vendéglátó egységnek tudja forgalomba hozni a lőtt vadat a 43/2011. (V.26.) VM rendeletben foglaltak szerint számos feltételnek meg kell felelnie. Nyilvántartásbavétel céljából a tevékenység megkezdését írásban a területileg illetékes járási hivatalnak 8 napon belül be kell jelenteni. Rendelkeznie kell minimum egy vadbegyűjtő hellyel (12–13. §), a jogszabályban előírt nyilvántartásokat (vadbegyűjtő helyre vonatkozó naprakész nyilvántartás, éves jelentés az illetékes élelmiszerlánc-biztonsági és állategészségügyi osztálynak) kell vezetnie. A lőtt vad állategészségügyi vizsgálata 48 órán belül a vadbegyűjtő helyen történik, amit hatósági vagy jogosult állatorvos végez. Vaddisznónál a Trichinella-vizsgálat kedvező eredménye esetén állítható ki a 43/2011. (V.26.) VM rendelet 3. melléklete szerinti hússzállítási igazolás, amely a lőtt vaddal együtt kerül az értékesítési helyre. A feldolgozásig a nyomonkövethetőséget a vadazonosító krotália biztosítja. Aktív hűtésű jármű esetén az ország egész területére szállítható a vad, ennek hiányában legfeljebb 60 km távolságra lévő, legfeljebb 1 órán belül elérhető egységbe vihető.

A vadhús közvetlen értékesítése jelentős adminisztrációval jár

SAJÁT VIZSGÁLAT

A kutatást a Szent István Egyetemen működő Agrárvállalkozás Menedzsment Kutatócsoport az Állatorvostudományi Egyetemmel, ill. az Országos Magyar Vadászkamara Állategészségügyi Szakbizottságával együttműködve végezte. Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk az afrikai sertéspestis magyarországi terjedésével, ill. az ellene való védekezéssel kapcsolatos a vadászatra jogosultak vonatkozásában várható – elsősorban – gazdasági hatásokat, továbbá ezek alapján a megelőzést segítő, a várható károk mérséklésére irányuló javaslatokat fogalmazzunk meg mind a vadgazdálkodók, mind a hatóságok részére. A hatósági jogalkalmazás hatékonyabbá tétele érdekében a szerzők kísérletet tesznek annak összefoglalására, hogy milyen problémák és nehézségek merülnek fel a vadászatra jogosultak részéről az ASP elleni védekezésben való közreműködés során, ill., hogy ezekre a problémákra milyen megoldási lehetőségeket lehet találni. A szabályozás és a gyakorlat fejlesztési lehetőségeinek feltárása révén kerülhet sor a szabályozási környezet változtatására, az ASP vadgazdálkodást érintő kockázatainak mérséklésére irányuló javaslatok kidolgozására.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A kitűzött célok elérése érdekében elemeztük a NÉBIH által engedélyezett vadfeldolgozó üzemek adatbázisát, továbbá mélyinterjúkat készítettünk 2020. január 31-én

az Agrárminisztérium Vadgazdálkodási Főosztályának, Tájegységi Vadgazdálkodási Osztályán belül működő afrikai sertéspestis munkacsoportjával. Ez utóbbi csoport tagjait az 52 tájegységi fővadász közül választották ki és feladatuk az ASP-megelőző intézkedések kidolgozásában, valamint az elrendelt intézkedések gyakorlati megvalósításában való részvétel volt. A jelen kutatás során feltett kérdéseket a munkacsoport ülésén megtárgyalták és részletesen megválaszták.

EREDMÉNYEK

A tájegységi fővadászok munkacsoportja a következők szerint foglalta össze az ASP elleni védekezés problémáit és lehetőségeit.

1. *Miben látják a vadászatra jogosultak legjelentősebb problémáit/nehézségeit az ASP elleni védekezéssel kapcsolatosan? Ezekre látnak-e megoldási lehetőségeket, ha igen, akkor azt hogyan kellene megvalósítani?*

Azon vadászatra jogosultak számára, akik az ASP magyarországi megjelenésétől fogva kötelesek a járványügyi intézkedéseket betartani, az eljárásrend gyakorlati megvalósítása rutinszerűvé vált. Ugyanakkor, azok a vadászatra jogosultak, akik mostanában kapták kézhez a járványügyi intézkedéseket tartalmazó határozatot, komoly nehézségként élik meg az abban foglaltak gyakorlatban történő kivitelezését. Célszerűnek tartanak egy országosan egységes, az intézkedések gyakorlati megvalósítását részletező eljárásrend kidolgozását, amit minden megyében azonos módon tartanak be.

Egyik fő problémaként a drasztikusan megnövekedett adminisztrációs terhet említik meg, amely jelentős többletmunkát ró a vadászatra jogosultakra. Ennek az egyszerűsítését mindenképpen fontosnak tartják.

Ezen kívül valós problémát jelent a vadásztársaság tagjainak motiválása a diagnosztikai célú kilövések teljesítésére. Ugyanis a vadhúst, ill. a trófeát az elejtő nem viheti haza, bár a 2/2019. OFÁ határozat ASP-negatív eredmény birtokában erre lehetőséget biztosít, de a társaság gazdasági érdekei ezt felülírják. Fontos lenne, hogy ne csak a vadászatra jogosult társaság kapjon térítést, hanem a sport- és a hivatásos vadász is (mint magánszemély) legyen motiválva az állománygyerítést célzó diagnosztikai kilövések teljesítésében. *(Szerzői megjegyzés: a 2/2020 OFA-határozat már lehetővé teszi eseti jelleggel a trófea kikészítésének engedélyezését.)*

A tapasztalatok azt mutatják, hogy a lőtt vaddisznó testek kezelésével több megyében is gondok adódtak. A vaddisznótetek ártalmatlanításának nehézkes gyakorlati megvalósítása nem segíti a hatékony állománygyerítést. Emiatt itt is egy olyan egységes megoldást célszerű kialakítani, amely a vadászatra jogosultak számára nem jelent plusz nehézségeket (gyűjtőpontok számának növelése, körjárat fokozása).

2. *Álláspontjuk szerint a vadászatra jogosultak számára valós problémát jelent-e a szigorúan korlátozott területi besorolás bérvadászati szempontból, ha igen akkor van-e ennek enyhítésére vonatkozó javaslatuk?*

A társas vadászatok (vaddisznó esetében a csoportos diagnosztikai kilövések) tilalma a szigorúan korlátozott területen (továbbiakban SZKT) mindenképpen hátrányosan érinti a vadászatra jogosultakat. Sok területen az éves árbevétel fele, ill. a vaddisznó teríték 30–60%-a ezeken a vadászatokon keletkezett. Van olyan vadászterület, ahol a társas vadászatokon terítékre került vaddisznók aránya az éves terv 80–90%-a, amit kizárólag egyéni vadászat során nem tudnak bepótolni.

Ezen kívül gondot jelent, hogy a 2/2019. OFÁ határozat szerint SZKT-n a trófeát ASP-negatív eredmény birtokában sem lehet felhasználni. *(Szerzői megjegyzés: a 2/2020 OFA-határozat alapján itt is lehetőség nyílt a trófea kikészítésének eseti engedélyezésére.)*

Azokon a vadászterületeken, ahol nagy létszámú vaddisznó tartózkodik és még nem, vagy csak néhány esetben mutatták ki az ASP vírusát, az állománygyerítés

Nehéz a diagnosztikai célú kilövésekben közreműködőket motiválni

Fontos lenne lehetőséget biztosítani a csoportos diagnosztikai kilövésekre

hatékonyságát növelnék a csoportos diagnosztikai kilövések, valamint a trófea negatív eredmény birtokában történő felhasználhatósága is motiváló hatással bírna.

3. *Véleményük szerint milyen eszközökkel/szabályozással lehetne tovább növelni a vadászatra jogosultak motivációját a vaddisznóállomány hatékony gyérítésének elérése érdekében?*

A jelenlegi kártalanítási rendszer nagyon kedvező a vadászatra jogosultak számára. Ugyanakkor fel kell vetni azon lehetőséget, hogy az a vadászatra jogosult, aki ennek ellenére nem tesz eleget az állategészségügyi hatóság által előírt elejtési számok teljesítésének, szankcióban részesüljön. Ez lehet pénzbüntetés, a kártalanítási összegek visszatartása, vagy a további diagnosztikai kilövés vadászatra jogosulttól való megvonása, ezzel egyidejűleg külső magánszemélyek ezen feladatára történő hatósági kirendelése.

Emellett problémaként jelentkezik az is, hogy a vaddisznó állományának gyérítését nem a vadászatra jogosult (mint jogi személy), hanem a vadásztársaság tagja, szakszemélyzete, vagy az állami erdőgazdaság hivatásos állománya (mint magánszemély) végzi, akik viszont egyáltalán nem, vagy csak részben részesülnek díjazásban. Így a motiváció hiányában (sem vadhúst, sem trófeát nem vihetnek haza, anyagi ellenszolgáltatást nem kapnak) az állománygyérítés nem hatékony. Véleményünk szerint a hatékonyságot növelné a magánszemélyek érdekeltté tétele, díjazása. Van olyan megye, ahol ez részben működik, de sajnos ebben a kérdésben sincs a megyei állategészségügyi hatóságok között egységes gyakorlat. Megjegyzik, hogy a 65 000 magyar vadász 95%-a szabadidejében, kikapcsolódási jelleggel vadászik, így őket nehéz motiválni.

4. *Mit gondolnak arról, hogy érdemes lenne-e a diagnosztikai célból kilőtt és állami kártalanítással térített, egyébként egészséges vaddisznó húsát hő kezelt ételmisszerként vagy más módon hasznosíthatóvá tenni?*

A vaddisznótestek jelenlegi módon történő ártalmatlanítása demotiváló az elejtő vadász számára. Külföldi példából tudják, hogy abban az országban, ahol már 5 éve jelen van az ASP, ellenőrzött körülmények között a bevizsgált és negatív eredményt mutató testeket felhasználják és értékesítik. Célravezetőnek gondolják a jó megoldások hazai gyakorlatba történő átültetését, de ehhez több diagnosztikai laborra lenne szükség a minták minél gyorsabb elemzéséhez és az eredmények 2–3 napon belüli megismeréséhez.

A LŐTT VADDISZNÓ KÖZFOGYASZTÁSRA KERÜLÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

Jelenleg a NÉBIH által engedélyezett létesítmények listáján 30 üzemnek van lőtt vad hasznosítására engedélye, ezek közül 12 üzemnek van kifejezetten csak vadfeldolgozásra szóló engedélye (1. ábra).

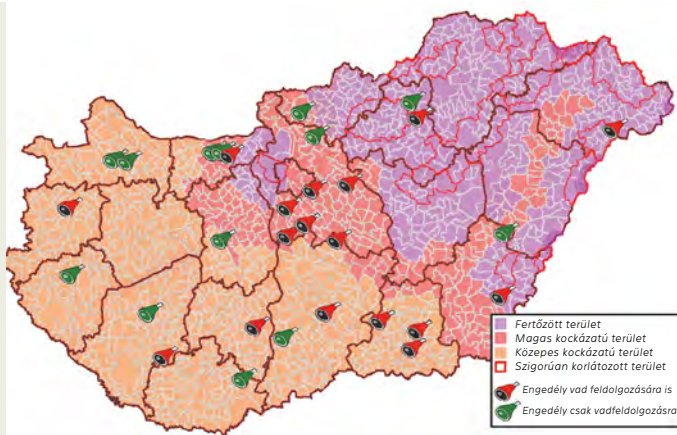
A vadhús közvetlen értékesítését több tényező akadályozza, többek között a 43/2011. (V.26.) VM rendeletben meghatározott mennyiségi korlátozás. A közvetlen értékesítést az is akadályozhatja, ha az adott vadászatra jogosult nem rendelkezik megfelelő vadbegyűjtő hellyel. Fontos lenne minél több vadászatra jogosultnál ételmisszer-higiéniai szempontból megfelelő vadbegyűjtő helyek létesítése és üzemeltetése, akár hazai, vagy közösségi támogatási forrásból is.

A kiskereskedelmi, ill. vendéglátóipari egységek a legkritikább esetben szerzik be közvetlenül a vadászatra jogosultaktól a vadat. Ennek oka, hogy általában nem rendelkeznek a szőrben/bőrben lévő lőtt vad fogadására alkalmas vadfogadó hellyel. Ennek kialakítása jelentős anyagi ráfordítást igényelne. A vad nyúzása során keletkező állati eredetű melléktermék (bőr, lábvégek) tárolására és elszállíttatására is a hatályos jogszabályokban előírt feltételeket kellene kialakítani, ill. erre a tevékenységre engedéllyel rendelkező céggel szerződést kellene kötni.

Az állománygyérítés hatékonyságát növelné a közreműködők érdekeltté tétele

A vadhús közvetlen értékesítését a mennyiségi korlátozás is akadályozza

Vendéglátóipari egységek esetében ráadásul sokkal nagyobb az élelmiszerlánc-biztonsági kockázat, mivel készétel előállítás és forgalmazása az alapvető-kenység, így az ilyen egységek kialakítása, üzemeltetése kiemelt körültekintést igényel már a tervezéskor is.



1. ÁBRA. Lőtt vad feldolgozására engedéllyel rendelkező üzemek az ASP tükrében

Forrás: NÉBIH adatai, saját szerkesztés

FIGURE 1. Approved game handling establishments in the light of ASF



2. ÁBRA. ASP vaddisznógyűjtő konténer

Fotó: DR. LEHOTZKY PÁL

FIGURE 2. ASP wild boar collecting container

Photo: DR. PÁL LEHOTZKY

KÖVETKEZTETÉSEK ÉS JAVASLATOK

A kutatás az elért eredmények révén a központi állategészségügyi hatóság döntéshozói számára a gyakorlatból történő visszajelzést biztosíthat az újabb állategészségügyi igazgatási intézkedések előkészítéséhez, ill. a vadászatra jogosultak számára is lehetővé teszi a gazdálkodásukat érintő kockázatok és az azok kezelését biztosító jó gyakorlatok megismertetését.

A szerzők álláspontja szerint, a diagnosztikai kilövések tervezésénél és a szervezett vaddisznótetem-keresésnél érdemes tekintettel lenni arra a tényre, hogy a frissen lőtt vaddisznót könnyebb gyűjteni, mint a régi hullákat. A hatóság több intézkedéssel tud hozzájárulni a védekezés hatékonyabbá tételéhez. Anyagilag érdekeltté kell tenni az aktív közreműködésre kötelezetteket, megfelelően kell megállapítani a díjazást és azt határidőben kell biztosítani. Indokolt lenne különválasztani a lődíjat és lőtt vad után járó térítést olyan módon, hogy az eljáró hatóság a lődíjat az elejtő részére, a lőtt vad után járó térítést pedig a vadászatra jogosultak részére állapítsa meg. Mindezekkel összefüggésben az aktív közreműködésre kötelező határozatokban legyenek külön feltüntetve a vadászatra jogosultak és külön nevesítve azok a személyek (jellemzően a hivatásos vadászok), akik ténylegesen végzik a védekezés feladatait. Ebben az esetben lényeges, hogy az aktív közreműködésre kötelezett személyek által elejtett vaddisznók számítsanak bele a vadászatra jogosult részére előírt állománygyérítési tervbe.

A vaddisznós kertekben túlélő vaddisznókat virológiai vizsgálatnak lenne érdemes alávetni. Fontos a szigorúan korlátozott területek vadászati tilalmait felülvizsgálni, a bevételt biztosító bérvadászati lehetőségek elől nem elzárni a vadászatra jogosultakat, annak érdekében, hogy működésüket és gazdálkodásukat ne nehezítse a szükségesnél nagyobb mértékben az ASP elleni védekezés.

Hasznos lenne, hogy a közreműködők nem csak a hatósági konténernek lőhetnék a vadat (2. ábra), hanem megtörténhetne az állami kompenzációval térített

A hatósági intézkedések hatékonyabbá tehetik az ASP elleni védekezést

Az állami kompenzációval térített egészséges vadhús felhasználása mérsékelné a veszteségeket

egészséges vadhús felhasználása, amelynek révén biztosítható a járványügyi védekezés morális és gazdasági veszteségeink mérséklése.

Járványügyi megelőző, ill. korlátozó intézkedések esetén is hasznos lenne, ha minél több, megfelelő állapotú hűtőkonténert telepítenének országszerte. Központilag lehetne támogatni a meglévő vadfeldolgozóhelyek átalakítását, ill. új húsboltok kialakítását, ahol minden feltétel adott a 43/2011. (V.26.) VM rendelet szerinti vad fogadására és a lakosság felé történő közvetlen helyi értékesítésre. Ennek a feltételrendszerét az állategészségügyi szakemberekből álló munkacsoport dolgozhatná ki.

A vaddisznóállomány sűrűségének, a környéken rendelkezésre álló megfelelő vadbegyűjtő helyek és a Trichinella-vizsgálatra akkreditált laboratóriumok elhelyezkedésének az ismeretében, ill. a várható lakossági igényeket felmérve lehetne létrehozni – állami támogatással és jogszabály-módosítással – egy nemzeti (hatósági) vadhúsbolthálózatot, a lőtt vad hatályos jogszabályoknak megfelelő közvetlen értékesítése céljából.

A fentiek alapján az adott területen kilövésre kerülő, nagyobb mennyiségű, közfogyasztásra alkalmas vaddisznó elsődleges értékesítési iránya – a hatályos jogszabályok módosítása, ill. állami támogatás esetén – a közvetlen fogyasztókat ellátó helyi kiskereskedelmi egységeken keresztül lehetne.

Előremutató lenne, hogy senki se kényszerüljön arra, hogy a járványügyi védekezésben az elemi érdeke és alapvető elvei ellenére vegyen részt, ezáltal a probléma kezelése valódi összefogással valósulna meg az ágazat érdekelt szereplői között.

Indokolt lenne a közvetlen értékesítés szabályainak módosítása

A kézirat közlésre való benyújtását követően jelent meg a Földművelésügyi Értesítőben (2020. március 6., LXX évfolyam 2. szám) az Országos Főállatorvos 2/2020. számú határozata, és az annak mellékleteként megjelent 1.2 verzió számú mentesítési terv. Az új határozatban és mentesítési tervben több olyan új előírás is található, amelyek fenti javaslatok között is szerepelnek. A kézirat törzsszövegében a módosítások átvezetésre kerültek, de a január végén készített interjúban értelemszerűen csak zárójeles megjegyzés formájában utalhattunk ezekre.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Jelen tanulmány az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-19-3-III kód-számú Új Nemzeti Kiválóság Programjának szakmai támogatásával készült.

A tanulmány elkészítéséhez értékes segítséget nyújtott az Agrárminisztérium Vadgazdálkodási Főosztály, Tájéegységi Vadgazdálkodási Osztályán belül működő afrikai sertéspestis munkacsoport.

Köszönet illeti szakmai segítségéért a Nemzeti Klasszikus Sertéspestis és Afrikai Sertéspestis Szakértői Csoport vezetőjét, DR. FÖLDI ZSOLTOT is.

IRODALOM

1. BATTAY M. – DOBOS A. – ILLÉS B. Cs. – ÓZSVÁRI L.: Az afrikai sertéspestis gazdasági hatásai Észak-Kelet Pest és Nógrád megye vadgazdálkodására, különös tekintettel a klasszikus sertéspestissel kapcsolatos korábbi tapasztalatokra. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2019. 141. 39–46.
2. BERGER A. – CSÁNYI S.: Az őz löttvad feldolgozási mutatói. *Vadbiológia*, 2017. 19. 37–45.
3. BEZDÁN A.: *A vadászati jog és annak gyakorlása és a vadász-társaságok*. PhD értekezés, Szegedi Tudományegyetem, Szeged. 2012. 164.
4. GUBERTI, V. – KHOMENKO, S. et al.: African swine fever in wild boar ecology and biosecurity. FAO Animal production and health manual no. 22. Rome, FAO, OIE and EC. 2019.
5. MAČIULSKIS, P. – MASIULIS, M. et al: The African Swine Fever Epidemic in Wild Boar (*Sus scrofa*) in Lithuania (2014-2018). *Vet. Sci.*, 2020. 7. 1–11.
6. PECHTOL L.: A lött vad értékesítésének lehetőségei és feltételei. In: NAGY E. – BÍRÓ G. (szerk.): *A hazai vadhús hasznosítás helyzete és távlatai*. Dénes Natur Műhely az OMVK megbízásából, Budapest. 2013. 47–53.

FELHASZNÁLT JOGSZABÁLYOK
ÉS ORSZÁGOS FŐÁLLATORVOSI
HATÁROZATOK

2002/60/EK tanácsi irányelv az afrikai sertéspestis elleni védekezésre vonatkozó külön rendelkezések megállapításáról, valamint a fertőző sertésbénulás (Teschen-betegség) és az afrikai sertéspestis tekintetében a 92/119/EK irányelv módosításáról

2017/625/EU parlamenti és tanácsi rendelet az élelmiszer- és takarmányjog, valamint az állategészségügyi és állatjóléti szabályok, a növény-egészségügyi szabályok, és a növényvédő szerekre vonatkozó szabályok alkalmazásának biztosítása céljából végzett hatósági ellenőrzésekről és más hatósági tevékenységekről, továbbá a 999/2001/EK, a 396/2005/EK, az 1069/2009/EK, az 1107/2009/EK, az 1151/2012/EU, a 652/2014/EU, az (EU) 2016/429 és az (EU) 2016/2031 európai parlamenti és tanácsi rendelet, az 1/2005/EK és az 1099/2009/EK tanácsi rendelet, valamint a 98/58/EK, az 1999/74/EK, a 2007/43/EK, a 2008/119/EK és a 2008/120/EK tanácsi irányelv módosításáról, és a 854/2004/EK és a 882/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet, a 89/608/EGK, a 89/662/EGK, a 90/425/EGK, a 91/496/EGK, a 96/23/EK, a 96/93/EK és a 97/78/EK tanácsi irányelv és a 92/438/EGK tanácsi határozat hatályon kívül helyezéséről

178/2002/EK rendelet az élelmiszerjog általános elveiről és követelményeiről, az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság létrehozásáról és az élelmiszerbiztonságra vonatkozó eljárások megállapításáról

852/2004/EK rendelet az élelmiszer-higiéniáról

853/2004/EK rendelet az állati eredetű élelmiszerek különleges higiéniai szabályainak megállapításáról

2015/1375/EU bizottsági végrehajtási rendelet a húsban előforduló *Trichinella* hatósági vizsgálatára vonatkozó különös szabályok megállapításáról

2008. évi XLVI. törvény az élelmiszerláncról és hatósági felügyeletéről

383/2016. (XII.2.) Korm. rendelet a földművelésügyi hatósági és igazgatási feladatokat ellátó szervek kijelöléséről

43/2011. (V.26.) VM rendelet az elejtett vad kezelésének és értékesítésének élelmiszer-higiéniai feltételeiről

57/2010. (V.7.) FVM rendelet az élelmiszerek forgalomba hozatalának, valamint előállításának engedélyezéséről, ill. bejelentéséről

98/2003. (VIII.22.) FVM rendelet az afrikai sertéspestis elleni védekezésről

75/2002. (VIII.16.) FVM rendelet a klasszikus sertéspestis elleni védekezésről

Az Országos Főállatorvos 2/2018. számú határozata

Az Országos Főállatorvos 3/2018. számú határozata

Az Országos Főállatorvos 2/2019. számú határozata

Az Országos Főállatorvos 2/2020. számú határozata

Közlésre érk.: 2020. márc. 5.



Hirdetési
felületek már
60 000 Ft-tól

Többszöri megjelenés esetén
további engedményeket
biztosítunk

Hirdessen Ön is a Magyar Állatorvosok Lapja c. tudományos-szakmai folyóiratban!

Most kedvező áron tesszük közzé hirdetését!

Felület	Méret (mm)	Nettó ár (Ft)
1/1	200 X 285	130 000
1/2	200 X 142	110 000
1/3	200 X 95	75 000
1/4	200 X 70	60 000
B2, B3, B4	200 X 285	155 000
PR	-	100 000



1/1 tükrös
méret



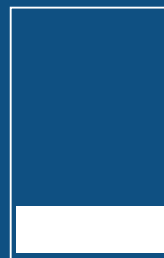
1/1 kifutó
tükrös



1/2
méret



1/3
méret



1/4
méret



Bővebb információért keresse kollégáinkat
a lenti elérhetőségek bármelyikén:
Postacím: Herman Ottó Intézet Nonprofit Kft.
1223 Budapest, Park u. 2.
Telefon: 06-1/362-8100
E-mail: info@agrarlapok.hu

KETTŐS VÉDELEM A BVD ELLENI HARCBAN

A BOVELA® BIZONYÍTOTTAN HUMORÁLIS ÉS CELLULÁRIS IMMUNVÁLASZT IS KIVÁLT.!

A Bovela méltó ellenfele a BVD-nek.

Az első, kettős delécióval (ún. L2D - live double deleted) előállított élővírusos BVD vakcina.

A BVD 1-es és 2-es genotípusával szemben is védelmet nyújt.

A védettség 12 hónapig tart egyetlen vakcinázást követően.

1. Platt R, et al. (2017): Comparison of humoral and T-cell-mediated immune responses to a single dose of Bovela® live double deleted BVDV vaccine or to a field BVDV strain. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 187:20-27.

Kérjen állatorvosától vagy gyógyszerésztől további felvilágosítást! Alkalmazás előtt, illetve további információért olvassa el a használati utasítást, vagy kérdezze a Boehringer Ingelheim képviselőjét:

Boehringer Ingelheim RCV Magyarországi
Fióktelepe
1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 6.
Tel.: 06 1 299-8900 • Fax: 06 1 299-8901
ah.hu@boehringer-ingelheim.com

dr. Kerényi Katalin
Tel.: 06 30 977 9961
E-mail: katalin.kerenyi@
boehringer-ingelheim.com

Péter Attila
Tel.: 06 20 394 0325
E-mail: attila.peter@
boehringer-ingelheim.com



Állományvédelem egyszerűen.